

Aus der Klinik für Anaesthesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Herr Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter

**VALIDIERUNG EINER NEUARTIGEN, AUTOMATISIERTEN METHODE
ZUR VENÖSEN KOMPRESSIONSPLETHYSMOGRAPHIE**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Andreas Bauer

aus
Freising

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Frank Christ
2. Berichterstatter	Prof. Dr. H. Schad
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Cor de Wit Prof. Dr. C. von Schacky
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der Mündlichen Prüfung:	16. Januar 2003

**Meinen Eltern in tiefster Dankbarkeit
gewidmet**

VALIDIERUNG EINER NEUARTIGEN, AUTOMATISIERTEN METHODE ZUR VENÖSEN KOMPRESSIONSPLETHYSMOGRAPHIE

Seite

Liste verwendeter Abkürzungen.....	III
Zusammenstellung der Abbildungen.....	IV
Aufstellung der Tabellen.....	V
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Klinische Bedeutung von Veränderungen der Mikrozirkulation	1
1.2 Starling-Kräfte	2
1.3 Venöse Kompressionsplethysmographie (VKP)	3
1.4 Unterschiedliche Plethysmographen	5
1.5 Andere Methoden zur Bestimmung von mikrovaskulären Flüssigkeitsverschiebungen und Mikrozirkulation	8
1.6 Druckprotokoll zur Filtrationsberechnung mittels VKP	11
1.7 Fragestellung	15
2 METHODIK	16
2.1 Prinzip der venösen Kompressionsplethysmographie	16
2.2 Versuchsprotokolle der Kalibrationsuntersuchungen	34
2.3 Vergleich der Messwerten von MSG und filtrass	36
2.4 Vergleich zweier unterschiedlicher Messprotokolle	38
2.5 Statistische Analyse	41

3	ERGEBNISSE.....	42
3.1	Vergleich der Kalibrationen	42
3.2	Vergleich der Messwerte von MSG und filtrass	44
3.3	Auswirkung unterschiedlicher Druckprotokolle	46
4	DISKUSSION	50
4.1	Anwenderfreundlichkeit beider Plethysmographen	50
4.2	Fehlerquellen und Limitationen der Plethysmographen	52
4.3	Qualität der Kalibrationen (Vergleichsexperimente)	55
4.4	Unterschiede der Parallelmessungen von FFK und P_{vi} mit MSG und filtrass	59
4.5	Einfluss der Größe der einzelnen Druckschritte auf FFK und P_{vi}	63
4.6	Verringerte Nettoflüssigkeitsfiltration nach intermittierender Stauungsdruck- reduktion	67
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	72
6	DANKSAGUNG	75
7	LITERATURVERZEICHNIS	76
8	ANLAGE	89
9	LEBENS LAUF	90
10	WISSENSCHAFTLICHE PUBLIKATIONEN	92

Liste verwendeter Abkürzungen

σ	Reflektionskoeffizient
$\pi_{k/i}$	kolloid osmotischer Druck in Kapillaren (k) / Interstitium (i)
τ	Zeitkonstante
FF	netto Flüssigkeitsfiltration, Flüssigkeitsfiltrationskomponente (VKP-Wert)
FFK	Flüssigkeitsfiltrationskapazität (VKP-Wert)
FFKU	Einheit der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) = $x \cdot 10^{-3} \text{ ml } 100\text{ml}^{-1} \text{ min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$
Gc	Kalibrationsfaktor (gauge calibration, MSG-Wert)
Hf	Herzfrequenz (1/min)
J_v	Flüssigkeitsfiltration
K_f	Filtrationskoeffizient
L	Lymphfluss
MAB	mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)
MSG	mercury in rubber strain gauge
NIBP	nicht invasiv gemessener arterieller Blutdruck (mmHg)
NIRP	Nahe-Infrarot-Photoplethysmographie
NIRS	Nahe-Infrarot-Spektroskopie
$P_{k/i}$	kapillärer (k), bzw. interstitieller (i) hydrostatischer Druck
P_v	venöser Druck (VKP-Wert)
$P_{v/a}$	venöser und arterieller Blutdruck
PLI	Protein leak index (nuklearmedizinische Messmethode der Gefäßpermeabilität)
P_{vi}	isovolumetrischer venöser Druck (VKP-Wert)
Q_a	arterieller Blutfluss
$R_{ges.}$	Gefäßwiderstand im betrachteten Gefäßabschnitt
SpO_2	partielle Sauerstoffsättigung des peripheren Blutes (%)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SD	Standardabweichung
V_a	venöse Dehnungskomponente (VKP-Wert)
VKP	venöse Kompressionsplethysmographie

Zusammenstellung der Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Anordnung eines Plethysmographen am Patienten.....	16
Abbildung 2: Plethysmographisches Untersuchungsprotokoll mit 10 mmHg-Druckschritten .	18
Abbildung 3: Zweiphasige Volumenänderung nach Erhöhung des venösen Drucks	19
Abbildung 4: Bestimmung der vaskulären Compliance und des venösen Drucks.....	20
Abbildung 5: Berechnung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität und des isovolumetrischen venösen Drucks.....	21
Abbildung 6: Fotografie des MSG-Plethysmographen	23
Abbildung 7: Detailfoto des MSG Messstreifens mit Halterung.	24
Abbildung 8: Kalibration des MSG-Plethysmographen.....	25
Abbildung 9: Fotografie von filtrass 2001	27
Abbildung 10: Detailansichten des filtrass-Sensors	29
Abbildung 11: Kalibrations-Modul: Vorspannung des filtrass Sensors (Software V2.03).....	30
Abbildung 12: Analyse-Modul der verwendeten filtrass Software V2.03	32
Abbildung 13: Berechnung der Gefäßpermeabilität mit filtrass V2.03.....	34
Abbildung 14: Detailansicht der beiden verwendeten MSG-Messstreifenhalter	35
Abbildung 15: Verteilung der Kalibrationsfaktoren von 109 MSG-Messungen	37
Abbildung 16: Untersuchungsprotokoll in GRUPPE I	39
Abbildung 17: Untersuchungsprotokoll der GRUPPE II	40
Abbildung 18: Ergebnisse der Kalibrationsversuche am Probandenbein	43
Abbildung 19: Ergebnisse der Permeabilitätsmessungen mit MSG und filtrass im Vergleich	44
Abbildung 20: Ergebnisse der Vergleichsmessungen mit dem MSG-Plethysmographen und <i>filtrass</i> nach Gruppierung der Daten durch den Kalibrationsfaktor	46
Abbildung 21: Messungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität mit unterschiedlichen Druck- protokollen.....	48
Abbildung 22: Messwerte des isovolumetrischen venösen Drucks unter Verwendung unterschiedlicher Untersuchungsprotokolle	49
Abbildung 23: Nicht-lineare Spannungsänderung bei Dehnung eines MSG-Messstreifens....	60
Abbildung 24: Korrelation der FF-Werte von MSG und filtrass	61
Abbildung 25: Analyseergebnis einer VKP-Messung mit unterschiedlichen Untersuchungs- protokollen.....	68

Aufstellung der Tabellen

Tabelle 1 Reproduzierbarkeit wiederholter Kalibrationen am Modell.....	42
Tabelle 3 FFK- und P_{vi} -Werte bisheriger Messungen mit filtrass.....	63
Tabelle 4 Referenzwerte für FFK (internationale Literatur)	64

1 Einleitung

Die venöse Kompressionsplethysmographie stellt eine nicht invasive Methode zur Untersuchung der Mikrozirkulation, vorwiegend der Skelettmuskulatur dar. Es können damit Aussagen über unterschiedliche Abschnitte des Gefäßbettes gemacht werden. Mit Hilfe der Plethysmographie können arterieller Bluteinstrom, mikrovaskuläre Gefäßpermeabilität, sowie die Dehnbarkeit von Gefäßen einer Extremität nicht invasiv gemessen werden.

In den vergangenen Jahren wurde in unserem Institut in Zusammenarbeit mit der DOMED Medizintechnik GmbH sowie Dr. John Gamble PhD und Dr. Ivor B. Gartside PhD aus dem mikrozirkulatorischen Labor des Imperial College in London ein neuartiger venöser Kompressionsplethysmograph entwickelt, der in der klinischen Forschung zum Monitoring der Mikrozirkulation eingesetzt werden kann. Die vorliegende Arbeit beschreibt die Validierung dieses Plethysmographens, wobei besonderes Augenmerk auf die Messungen der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität gelegt werden soll.

1.1 Klinische Bedeutung von Veränderungen der Mikrozirkulation

Veränderungen der Mikrozirkulation spielen eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie verschiedenster Krankheitsbilder. Beispielfhaft können hierbei der septische und hämorrhagische Schock [4,97], der Ischämie-Reperfusionsschaden [14,41,55,67] oder Diabetes mellitus [23,64,65,117] aufgeführt werden.

Ein Großteil der verfügbaren Erkenntnisse stammt hierbei aus tierexperimentellen Arbeiten. Für Untersuchungen am Menschen wurde häufig die venöse Kompressionsplethysmographie als nicht invasive Messmethode der Mikrozirkulation angewendet. So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass es beim septischen oder hämorrhagischen Schock zu signifikanten Veränderungen der Barrierefunktion der Mikrogefäße kommt [32,34]. Christ *et al.* zeigten eine signifikante Korrelation des isovolumetrischen venösen Drucks – einer der Messwerte, der mittels venöser Kompressionsplethysmographie bestimmt werden kann – mit der Letalität der Patienten im nicht-septischen Schock auf [34].

Auch bei Diabetes mellitus konnte eine Veränderung von mikrozirkulatorischen Parametern nachgewiesen werden, welche die Pathophysiologie und den Verlauf der Krankheit beeinflussen [64,65]. Es wurde gezeigt, dass die Gefäßpermeabilität bereits bei jungen Typ-1-Diabetikern (mittleres Alter 22 Jahre) mit nur minimalen Anzeichen einer Mikroangiopathie signifikant erhöht ist [64]. Weitere Untersuchungen zeigten bei älteren Diabetikern einen signifikanten Unterschied der Gefäßpermeabilität zwischen Patienten mit minimaler

Mikroangiopathie und – als Zeichen einer diabetischen Nephropathie – signifikanter Mikroalbuminurie [65]. Diabetische Patienten wiesen im Vergleich zur altersentsprechenden Kontrollgruppe einen erhöhten arteriellen Blutfluss im Unterarm auf [23].

Auch die Pathophysiologie des Ischämie-Reperfusionsschadens wird durch Veränderungen der Mikrozirkulation wesentlich beeinflusst [14,55,67,98,104]. Eine durch Mediatoren aktivierte Interaktion von Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen der Gefäßwände sind ursächlich für die Zunahme der Gefäßpermeabilität verantwortlich [41,74]. Die veränderte Gefäßpermeabilität führt schlussendlich zu einem auch makroskopisch sichtbaren Ödem, welches die nutritive Versorgung der Organe verschlechtert [66] und ist somit Vorläufer eines Zell- und Organschadens.

Trotz unterschiedlicher Ursache bestehen Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie der oben erwähnten Erkrankungen. Viele der hierzu am Menschen durchgeführten Untersuchungen wurden wie bereits angedeutet mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie durchgeführt.

1.2 Starling-Kräfte

Der Flüssigkeits- und Nährstoffaustausch entlang der Mikrogefäße hat eine entscheidende Bedeutung für die Funktion der perfundierten Gewebe. Die Filtration von Wasser und kleineren Molekülen aus dem Gefäßbett in das umgebende Interstitium wird hierbei von dem Zusammenspiel der STARLING-Kräfte beeinflusst [88]. Starling beschrieb erstmals 1896 verschiedene Größen, die hierbei insbesondere Einfluss nehmen [114]. Pappenheimer fasste das Zusammenspiel dieser Parameter in der Gleichung:

$$J_v = K_f [(P_k - P_i) - \sigma (\pi_k - \pi_i)] \quad (1)$$

mathematisch zusammen [94]. J_v wird hierbei als Flüssigkeitsfiltration, K_f als Filtrationskoeffizient pro filtrierte Gefäßoberfläche und σ als osmotischer Reflektionskoeffizient, ein Maß der Durchlässigkeit der Gefäße für onkotisch wirksame Substanzen, definiert. P ist der hydrostatische Druck, der im Kapillarbett ($_k$) und dem Interstitium ($_i$) herrscht. Der kolloid osmotische Druck dieser beiden Kompartimente geht als π_k sowie π_i in die Gleichung ein.

Da unter normalen physiologischen Bedingungen etwa 10 Prozent der filtrierten Flüssigkeitsmenge über das Lymphsystem drainiert wird [5], können als Nettofiltration nur

ein entsprechend geringerer Volumenanteil beobachtet werden. Die Nettofiltration (FF) ergibt sich somit aus:

$$FF = J_v - L \quad (2)$$

wobei L den Lymphfluss aus dem betrachteten Gewebe darstellt. Letzterer trägt entscheidend zur Homöostase der Mikrozirkulation bei [5].

Das komplexe Zusammenspiel dieser Größen determiniert und reguliert den Flüssigkeitsaustausch im mikrovaskulären Gefäßbett und beeinflusst die nutritive Versorgung der perfundierten Gewebe.

1.3 Venöse Kompressionsplethysmographie (VKP)

Die venöse Kompressionsplethysmographie ist eine nicht invasive, quantitative Methode zur Messung mikrozirkulatorischen Parameter. Prinzipiell wird hierbei die mikrovaskuläre Perfusion einer Extremität durch Änderung der hydrostatischen Druckverhältnisse moduliert. Erkenntnisse über den dynamischen Zustand des perfundierten Gefäßbettes können gewonnen werden (arterieller Blutfluss, mikrovaskuläre Gefäßpermeabilität, venöse Kapazität). Das Prinzip, das den unterschiedlichen Plethysmographen und Untersuchungsmethoden zugrunde liegt, ist dabei folgendes: Der hydrostatische Druck im Gefäßsystem einer Extremität wird durch unterschiedliche Lagerung oder mit Staumanschetten beeinflusst und die daraus resultierende Volumenänderung der abhängigen Extremität wird im zeitlichen Verlauf gemessen.

Erste dokumentierte Versuche mit plethysmographischen Messverfahren stammen von Swammerdam aus dem Jahre 1737, der die Volumenänderung eines isolierten Muskels bei Kontraktion bestimmte [115]. Die älteste, uns bekannte Literaturstelle, die das Thema der Blutflussmessung mit Hilfe venöser Verschlusstechniken erwähnt ist 1876 eine Darstellung von François-Franc [42]. 1903 wurde von Hewlett und van Zwaluwenburg erstmals auch am Menschen die venöse Kompressionsplethysmographie zur Bestimmung des arteriellen Blutflusses durchgeführt [60]. Zunächst wurden die Volumenänderung der Extremitäten durch Wasserverdrängung [2,59], oder durch den Druckanstieg in einer mit Luft gefüllten Manschette [6] gemessen. Diese Volumenplethysmographen war jedoch apparativ sehr aufwendig.

Whitney entwickelte das Prinzip der Plethysmographie weiter und beschrieb 1953 einen Messmethode, welche mit Hilfe eines Dehnungsmessstreifens die Berechnung der

Volumenänderung einer Extremität zuließ [119]. Hierbei wurde die Volumenänderung durch Dehnung eines mit Quecksilber gefüllten Gummischlauches (Mercury in rubber Strain Gauge, MSG), der zirkulär um die Extremität angebracht war, bestimmt. Dieses Prinzip wurde zur elektronisch-optischen Registrierung der Atembewegung bereits 1939 von Glaser beschrieben [52]. Eine Längenänderung des Dehnungsmessstreifens führte zur Widerstandsänderung in einem angeschlossenen Niederstromkreis, aus der die Volumenänderung berechnet werden kann [119].

Die Mehrzahl der heute in der klinischen und pharmakologischen Forschung zum Einsatz kommenden Plethysmographen arbeiten nach dem Prinzip des quecksilbergefüllten Dehnungsmessstreifens. Besonders im Bereich der klinischen Pharmakologie finden sie zur Bestimmung des arteriellen Blutflusses häufig Anwendung [1,3,22,53,95,106,116,120].

Untersuchungen des venösen Schenkels des Gefäßsystems, insbesondere die Dehnbarkeit venöser Gefäße und deren Kapazität, werden ebenfalls mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie durchgeführt [21,36,77,79]. Als diagnostische Untersuchungsmethode liefert die VKP im klinischen Alltag z.B. bei der Erkennung einer tiefer Beinvenenthrombose wertvolle Entscheidungshilfen [85,118].

Die venöse Kompressionsplethysmographie kann darüber hinaus auch zur Bestimmung von Flüssigkeitsverschiebungen aus dem mikrovaskulären Gefäßbett in das Interstitium verwendet werden [87,88]. Gamble und Mitarbeiter führten 1993 ein neues Druckprotokoll für Messungen mit der VKP ein, dass ein nicht invasives Monitoring der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität ermöglicht [50]. Dieses Messprinzip findet mittlerweile bei vielen Untersuchungen unterschiedlicher Autoren Anwendung [15,28,29,32-34,43,51,64,65,81,82,110].

Die Methodik der venösen Kompressionsplethysmographie wird von einigen Autoren kritisch hinterfragt [75,80]. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die verwendeten Druckprotokolle zur Bestimmung der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität gelegt. In der vorliegenden Arbeit soll ein häufig erbrachte Einwand, es werde während der Messung ein Reflexmechanismus [38,57,68] aktiviert, der zu Veränderungen der Mikrozirkulation führt und somit die Messung beeinflusst, weiter untersucht werden.

Unsere Arbeitsgruppe hat in Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe um Gamble, sowie der DOMED Medizintechnik GmbH einen neuartigen, quecksilberfreien Plethysmographen entwickelt, der wesentliche Vorteile gegenüber der herkömmlichen MSG-Technologie aufweist.

1.4 Unterschiedliche Plethysmographen

Die Methodik der venösen Kompressionsplethysmographie weist je nach verwendeter Technik spezifische Probleme auf, die im Weiteren erläutert werden sollen. Die zunächst verwendeten gravimetrischen oder mit Wasser gefüllten Volumenplethysmographen wurden im Laufe der Zeit durch Luft-gefüllte Systeme abgelöst, die zum Teil auch heute noch Anwendung findet. Parallel zur Weiterentwicklung der MSG-Plethysmographen wurde auch ein optoelektrischer Plethysmographen entwickelt, der eine kontaktfreie Volumenbestimmung ermöglicht. Heute arbeiten die meisten Autoren jedoch mit den Quecksilber-Systemen.

Es wurde versucht, mit filtrass 2001 eine zusätzliche Verbesserung der plethysmographischen Technologie zu erreichen. Der überwiegende Anteil der Untersuchungen mittels venöser Kompressionsplethysmographie befassen sich mit der Bestimmungen des arteriellen Blutflusses, sowie der venösen Gefäßdiagnostik. In dieser Arbeit soll jedoch besonders auf die Messung der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität mittels venöser Kompressionsplethysmographie eingegangen werden. Da die Probleme der unterschiedlichen plethysmographischen Messsysteme jedoch bei allen Anwendungsmöglichkeiten auftreten, soll hier zunächst ein Überblick über einige der derzeit verfügbaren Plethysmographen gegeben werden.

1.4.1 Gravimetrische Plethysmographen

Bei der gravimetrischen Plethysmographie wird im Gegensatz zu allen anderen hier erwähnten Methoden nicht die Volumenänderung der untersuchten Extremität gemessen, sondern die Gewichtszunahme bei venöser Stauung analysiert. Hierzu wird die zu untersuchende Extremität auf einer Präzisionswaage gelagert und sowohl das Ausgangsgewicht der Gliedmaße, als auch deren Gewichtsveränderung während der Untersuchung bestimmt. Da hierbei die gesamte Extremität untersucht werden kann, ist es möglich nicht nur wie sonst üblich relative Änderungen als Milliliter pro 100 Milliliter Gewebe anzugeben, sondern absolute Werte in Gramm oder Milliliter pro Sekunde zu ermitteln [108]. Da aber die Änderung des Gewichtes bzw. des Volumens einer Extremität eigentlich nur dann schlüssig bewertet werden kann, wenn das Ausgangsvolumen / -gewicht mit berücksichtigt wird, ist die Angabe von absoluten Werte nicht ausschlaggebend.

Der große apparative Aufwand und die starke Abhängigkeit der Messergebnisse von der Qualität der Extremitätenlagerung limitieren die Anwendung dieser Messmethodik jedoch erheblich. Schon geringste Probanden- / Patientenbewegungen führen zu nicht mehr

analysierbaren Messsignalen [17]. Dies hat wohl dazu geführt, dass gravimetrische Verfahren heutzutage kaum mehr Verwendung.

1.4.2 Luft- und Wasser-gefüllte Plethysmographen

Besonders im Bereich der Blutflussmessungen kommt auch heute noch der sogenannte DOHN-Plethysmograph als Luft-gefülltes System zum Einsatz [39,96]. Doch auch bei der Bestimmung der Gefäßpermeabilität werden solche Plethysmographen verwendet [80]. Hierbei wird eine Manschette gegenüber dem Gewebe luftdicht abschließend an der Extremität angebracht. Die eingeschlossene Luftmenge wird nun bei Expansion der Extremität komprimiert, wobei der Druck unter der Manschette ansteigt. Diese Druckveränderung wird gemessen und in eine Volumenänderung der Extremität umgerechnet. Vergleichende Untersuchungen mit MSG-Plethysmographen konnten zeigen, dass eine gute Korrelation zwischen den Messergebnissen der beiden Systeme bestand, jedoch mit dem DOHN-Plethysmographen höhere Blutflusswerte gemessen wurden [39,96]. Dies erklärten die Autoren durch die unterschiedlichen Berechnungsmethoden. Bei der Anwendung von Luft-gefüllten Plethysmographen wird die Volumenänderung direkt gemessen, MSG hingegen verrechnet die Umfangsänderung in Volumenwerte. Besonders die Tatsache, dass der Extremitätenquerschnitt nicht als kreisrund anzunehmen ist trägt hierbei zu einer gewissen Unterschätzung der tatsächlichen Volumenänderung bei [119]. Auch stellten die Autoren die Hypothese auf, dass MSG-Plethysmographen auf rasche Volumenänderungen, wie sie bei der Bestimmung von Blutflusswerten erzeugt werden generell schlechter reagieren und hier den Luft-gefüllten Volumenplethysmographen unterlegen sind [96].

Erwähnenswert ist, dass bei speziellen Fragestellungen, wie zum Beispiel Veränderungen der Mikrozirkulation in der Höhe [8,20] die Luft-gefüllten Systeme unbrauchbar sind, da die eigentliche Messmethode durch Druckänderungen der Umgebung beeinflusst werden.

Mit Wasser gefüllte Volumenplethysmographen kommen heute nur mehr selten zum Einsatz, da sie zwar einem ähnlichen Prinzip wie die Luft-gefüllten System folgen, jedoch erhebliche methodische Nachteile aufweisen. Neben der komplizierteren Handhabung spielt der Wärmeaustausches zwischen Wasser und Gewebe eine Rolle. Die gute Wärmeleitfähigkeit und hohe Wärmekapazität von Wasser führt dazu, dass die Temperatur der Hautoberfläche durch das Wasser im Plethysmographen verändert wird, falls es nicht exakt die gleiche Temperatur wie die Haut hat. Diese Temperaturänderungen der Hautoberfläche führen zu

autoregulatorischen Anpassungsvorgängen der Durchblutung welche die Messwerte bei plethysmographischen Untersuchungen beeinflussen [76].

1.4.3 Optoelektrische Sensoren

Es steht für die Plethysmographie auch ein optoelektrische Verfahren zur Verfügung. Hierbei wird die Extremität in einer Haltevorrichtung positioniert und das Volumen mit Hilfe einer Vielzahl optischer Sensoren bestimmt [78]. So wird der Durchmesser der Extremität in zwei horizontal aufeinander stehenden Ebenen gemessen und die Fläche berechnet, indem ein elliptischer Querschnitt der Extremität angenommen wird. Dieses Vorgehen wird in Richtung der Längsachse der Extremität mehrfach wiederholt und das Gesamtvolumen somit scheibenweise bestimmt. Eine Länge von bis zu 40 cm kann innerhalb von 2 Sekunden somit vermessen werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Bestimmung der venösen Kapazität hierbei eine gute Korrelation mit einem MSG-Plethysmographen erzielt werden konnte, jedoch mit der optoelektrischen Methode signifikant höhere Messwerte errechnet wurden [78]. Die Autoren führten dies insbesondere darauf zurück, dass bei den Untersuchungen ein MSG-Plethysmograph Verwendung fand, dessen Berechnungssystem der Volumenänderung ein kreisrunder Durchmesser der Extremität zugrunde gelegt wurde.

Das optoelektrische System stößt momentan besonders im Bereich der Raumfahrtmedizin auf Interesse, da es relative unabhängig von den äußeren Gegebenheiten arbeitet und somit für den Einsatz in der Schwerelosigkeit in Frage kommt. Die Größe und das hohe Gewicht des Gerätes führt jedoch nicht nur hier zu Einschränkungen im Nutzungsbereich und der Handhabung.

Als großer Vorteil ist zu werten, dass das System absolut kontaktlos arbeitet und somit keine Beeinflussung der Volumenänderung durch die Messeinrichtung selbst zu befürchten ist. Aus dem selben Grund ist allerdings auch die korrekte Lagerung der Extremität absolute Voraussetzung für zuverlässige Messergebnisse, da eine Positionsänderung der Gliedmaße innerhalb der Messvorrichtung zu einer Verschiebung des Messbereiches führt und somit die Ergebnisse verfälscht werden.

Optoelektrische Plethysmographen sind also als Alternative zur MSG-Plethysmographie bei bestimmten Fragestellungen einsetzbar und liefern vergleichbare Ergebnisse, konnten jedoch bisher den Stellenwert der konventionellen MSG-Systeme nicht erreichen.

1.4.4 Plethysmographen mit Messdehnungsstreifen (Mercury in rubber Strain Gauge plethysmography, MSG)

Das Prinzip der Mercury in rubber Strain Gauge-Plethysmographen wird später noch ausführlich vorgestellt. Hier soll zunächst nur darauf hingewiesen werden, dass der Dehnungsmessstreifen aus einem, mit flüssigem Quecksilber gefülltem Gummischlauch besteht, der zur Umfangsmessung der untersuchten Extremität dient.

Die Verwendung des giftigen, leicht flüchtigen und reaktiven Quecksilbers in diesen Plethysmographen führt zu einigen Problemen bei der Anwendung. Aufgrund der Toxizität von Quecksilber sind besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Herstellung, der Lagerung und der Entsorgung der Dehnungsmessstreifen notwendig. Die Lebensdauer der verwendeten Silikon- oder Gummischläuche variierte bei den Messungen beträchtlich, was einerseits auf Oxidationsvorgänge aber auch auf Wasser- und Luftbeimengungen im verwendeten Quecksilber zurückzuführen ist. Die Kontamination des Quecksilbers im Messstreifen durch Luft- und Wasserbläschen, die an der inneren Oberfläche der verwendeten Schläuche haften verändert die elektrischen Eigenschaften der Quecksilbersäule im Dehnungsstreifens, so dass keine oder falsche Messwerte ermittelt werden. Auch wurde festgestellt, dass die verwendeten Silikonschläuche im mikroskopischen Bereich teilweise unterschiedliche Oberflächen aufweisen, welche dessen mechanischen, sowie die elektrischen Eigenschaften beeinflussen. Die eventuelle Nicht-Linearität der Widerstandsänderung in der Quecksilbersäule des Messstreifens bei Dehnung des Systems stellt eine weitere Fehlerquelle bei dieser Methode dar.

Den Einfluss eines nicht-linearen Dehnungsverhaltens des MSG-Sensors wird in dieser Arbeit näher betrachtet und die Auswirkung auf die Messergebnisse einer VKP-Messung diskutiert.

1.5 Andere Methoden zur Bestimmung von mikrovaskulären Flüssigkeitsverschiebungen und Mikrozirkulation

Nachdem die Bedeutung von Filtrationsvorgänge in der Pathophysiologie von chronischen und akuten Krankheiten erkannt wurde, entwickelten unterschiedliche Arbeitsgruppen weitere Untersuchungsmethoden, die ein Monitoring der Mikrozirkulation zulassen. Die neben der VKP vorhandenen Technologien werden im Folgenden kurz skizziert und bewertet.

1.5.1 Laser Doppler Fluxmetrie (LDF)

Bei dieser Methode wird monochromatisches Licht in die Haut emittiert und dort von den Erythrozyten reflektiert. Der Erythrozytenfluxwert für die Kutis kann durch Verrechnung des

„Doppler Shifts“ in einer arbiträren Einheit angegeben werden. Mittels LDF konnten bei Patienten mit gestörter Gewebepfusion, wie sie bei der arteriellen Verschlusskrankheit [62] oder der chronisch-venösen Insuffizienz [24] zu finden ist, Veränderungen der Fluxmotion beobachtet werden. Die Fluxmotion ist eine periodische Änderung des Erythrozytenfluxes, die im wesentlichen durch arterioläre Vasomotion bedingt ist und eine Charakterisierung von pathologischen Perfusionsverhältnissen ermöglicht [25].

Die Eindringtiefe ist hierbei jedoch mit ca. 1 mm gering und es besteht eine große zeitliche und örtliche Variabilität der Messwerte [25]. Die LDF ist zwar leicht anwendbar, aber durch das Fehlen absoluter Messwerte, ist ein interindividueller Vergleich nicht möglich. Zudem ist noch immer fraglich, inwieweit Aussagen über die nutritive Versorgung der Haut gemacht werden können, da etwa 90 % des LDF-Signals aus dem, für die Nährstoffversorgung unwichtigem, subpapillären Gefäßplexus stammt.

Die oben genannten Limitationen der Messmethode haben den Einzug der Laser Doppler Fluxmetrie in den klinischen Alltag verhindert.

1.5.2 Nahe-Infrarot-Photoplethysmographie (NIRP)

Seit 1937 ist die Photoplethysmographie bekannt [58] und findet als Pulsoximetrie zur Bestimmung der Herzfrequenz und der Sauerstoffsättigung beim Monitoring von Vitalparametern Anwendung. Bei der zeitdiskreten Nahe-Infrarot-Photoplethysmographie sind ähnlich dem Pulsoximeter in einem Fingerclip zwei Senderdioden (840 und 640 nm) und ein Empfänger angebracht. Das nach Remission der Erythrozyten erhaltene Signal wird „off-line“ analysiert und zeitdiskrete Parameter, wie Gipfelzeit, Dikrotiezeit, arterielle Grundschwingung und Herzperiodendauer werden, über mehrere Pulssignale hinweg gemittelt, errechnet [26].

Es konnte bereits gezeigt werden, dass präoperativer Stress mit Hilfe von NIRP erfasst werden kann [16]. Auch konnte ein Index des relativen Füllungsvolumens der Blutgefäße mit NIRP erstellt werden. Bisher fehlen jedoch noch einheitliche Parameter. Vielversprechender scheint jedoch die Analyse des NIRP-Signals mit Hilfe neuronaler Netzwerke, die sich jedoch noch in den Anfängen befindet.

1.5.3 Nahe-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)

Bei der Nahe-Infrarot-Spektroskopie wird gepulstes monochromatisches Licht zur semiquantitativen Berechnung des Gewebegehalts an oxygeniertem Hämoglobin und Cytochrom-aa3 verwendet [84]. Diese Technik findet vor allem in der Neonatologie und

kardio-vaskulären Chirurgie zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung Anwendung. NIRS ermöglicht mit einer hohen Eindringtiefe des Signals intrakranielle Messungen, wobei auch hier, wie bei der LDF, keine Absolutwerte bestimmt werden können und es teilweise zu erheblichen Streuungen und Überlagerungen des Signals kommt [56]. Dies und die Tatsache dass somit auch keine Grenzwerte für kritische Perfusionszustände der untersuchten Gewebe zur Verfügung stehen, führte auch in Zusammenhang mit den hohen Anschaffungskosten eines solchen Gerätes dazu, dass NIRS bisher keinen Stellenwert in der klinischen Praxis erzielt hat.

1.5.4 Thermodilution und Xenon wash-out

Sowohl die Thermodilution als auch die lokale ^{133}Xe -Auswasch-Technik sind invasive Messmethoden, die zur Bestimmung des regionalen Blutflusses eingesetzt werden [75]. Hierbei wird entweder nach einer kalten Bolusinjektion in die Vene der zu untersuchenden Extremität der zeitliche Verlauf der Vermischung von kaltem Injektat und warmem Blut in Blutflusswerte verrechnet, oder aber das Auswaschen einer radioaktiv markierten Testsubstanz, welche in die Skelettmuskulatur injiziert wurde, bestimmt. Beide Techniken erlauben im Gegensatz zu den plethysmographischen Verfahren die Bestimmung des Blutflusses auch während körperlicher Belastung z.B. auf dem Fahrradergometer [75]. Die Invasivität beider Messverfahren führte jedoch dazu, dass sie nur selten und bei sehr speziellen Fragestellungen zur Anwendung kommen. Als klinische Screeningmethoden sind sie daher nicht geeignet.

1.5.5 Protein leak index (PLI)

Der Protein leak index dient der Bestimmung von mikrovaskulären Permeabilitätsänderungen. Zur Untersuchung des PLI werden zunächst autologe rote Blutzellen mit Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) markierte und intravasal reinjiziert, sowie Transferrin *in vivo* mit ^{67}Ga -Citrat gekoppelt. Im zeitlichen Verlauf wird die Verteilung der beiden Radionuklide im Blut und der Lunge / Muskulatur szintigrafisch gemessen und durch Berechnungen der Verhältnisse der beiden Marker in den unterschiedlichen Kompartimenten die mikrovaskuläre Permeabilität bestimmt. Mit dieser Methode konnte eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität in der Lunge bei Patienten nach gefäßchirurgischen Eingriffen an der Aorta beschrieben werden [99]. Der erhöhte PLI korrelierte dabei signifikant mit einer Erhöhung von Interleukin-8, einem Aktivator neutrophiler Leukozyten [98]. Raijmakers *et al.* konnten ebenfalls zeigen, dass der ^{67}Ga -PLI bei Patienten mit Lungenödem eine gute Differenzierung zwischen dem Adult Respiratory

Distress Syndrom (ARDS), einem Krankheitsbild bei dem eine Barrierestörung im Bereich der pulmonalen Mikrozirkulation auftritt und einem rein hydrostatischem Lungenödem bedingt durch erhöhten pulmonalarteriellem Druck zulässt [100].

Auch hier ist jedoch die Anwendungsbreite der Methodik durch den hohen apparativen und fachpersonellen Aufwand deutlich beschränkt. Untersuchungen können nur in Kliniken mit nuklearmedizinischen Abteilungen durchgeführt werden. Die hohen Kosten solch einer Untersuchung und die relative Invasivität der Methode beschränkt ihren Einsatz wohl auf kritisch kranke Patienten unter intensivmedizinischer Betreuung.

1.6 Druckprotokoll zur Filtrationsberechnung mittels VKP

Mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie ist eine nicht invasive Erfassung der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität möglich. Hierbei wird unter anderem die sogenannte Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) bestimmt die der Differenz zwischen dem pro Zeiteinheit filtriertem Flüssigkeitsvolumen und der lymphatischen Drainage entspricht (siehe Gleichung 2), wobei aber keine direkte Aussage über die Ursache der Veränderung gemacht werden kann.

1.6.1 Größe der Druckschritte bei der Bestimmung der mikrovaskulären Permeabilität mittels venöser Kompressionsplethysmographie

Bei plethysmographischen Messungen der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität wird durch eine Stauungsmanschette der venöse Abfluss aus einer Extremität stufenweise reduziert. Nach Überschreiten des lokalen interstitiellen Drucks und der kolloidosmotischen Druckdifferenz zwischen intravaskulärem und interstitiellem Raum erfolgt eine Filtration von Flüssigkeit aus dem Gefäßbett in das umliegende Gewebe. Sobald diese Volumenverschiebung die Kapazität des lymphatischen Systems überschreitet ist eine Volumenänderung der untersuchten Extremität zu beobachten, die als Nettofiltration (FF) bezeichnet werden kann. Der arterielle Einstrom soll hierbei durch das Druckprotokoll unbeeinflusst bleiben.

Henriksen und Serjrsen beschrieben erstmals 1977 eine arterioläre Vasokonstriktion als Folge einer raschen Druckerhöhung im venösen Schenkel des Gefäßbettes und konnten zeigen, dass dieser Mechanismus lokal gesteuert wird. Sie nannten dieses Phänomen den veno-arteriellen Reflex [57]. Auch die unterschiedlichen Druckprotokolle der VKP führen zu raschen und teilweise starken Druckerhöhungen im venösen System der Extremität, die möglicherweise zu eine Aktivierung dieses Reflexmechanismus führen. Da es dadurch zu einer Reduktion des arteriellen Blutflusses kommt, würde eine Aktivierung des Reflexes die Methode der venösen

Kompressionsplethysmographie beeinflussen. Falsch niedrige Messwerte der FFK wären die Folge.

Mehrere Untersuchungen zeigten jedoch, dass der veno-arterielle Reflex erst durch größere Anstiege des venösen Drucks, um mehr als 20 mmHg aktiviert wird [86,88]. Gamble und Mitarbeiter konnten zeigen, dass der arterielle Blutfluss bei schrittweiser Erhöhung des venösen Drucks um 10 mmHg konstant blieb und folgerten, dass es während dieses Untersuchungsprotokolls sogar zu einer progredienten Verringerung des präkapillären Widerstandes im Gefäßbett kommt [46]. Da bei den plethysmographischen Untersuchungen zur Permeabilitätsbestimmung am Druckprotokoll von Gamble und Mitarbeitern festgehalten wurde [50] und ebenfalls nur Druckschritte von höchstens 10 mmHg verwendet wurden, ist eine Aktivierung des veno-arteriellen Reflexes nicht zu erwarten.

Untersuchungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) verschiedener Forschungsgruppen, welche dieses Druckprotokoll und einen ähnlichen Plethysmographen verwendeten, ergaben Normalwerte zwischen $2,6 \pm 0,7 \times 10^{-3} \text{ ml } 100\text{ml}^{-1} \text{ min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ (=FFKU) [83] und $6,2 \pm 0,5$ FFKU [31]. Andere Autoren verwendeten Druckprotokoll mit größeren Druckschritten und fanden dabei bei gesunden Probanden Referenzwerte für FFK von 1,2 [111], 2,6 [110], 3,4 [88] und 7,7 FFKU [86].

Im Gegensatz hierzu publizierten Lundvall und Länne bis zu zehnfach höhere Werte von 54 FFKU und stellten die Hypothese auf, dass bisherige Untersuchungen die mikrovaskuläre Permeabilität weit unterschätzen [80]. In Ihrer Studie verwendeten die Autoren einen luftgefüllten Volumenplethysmographen und applizierten einzelnen Druckschritte unterschiedlicher Größe. Sie kamen hierbei zu dem Schluss, dass Druckschritte größer 5 mmHg zu einer Aktivierung des veno-arteriellen Reflexes führen.

Um diese differierenden FFK-Werte zu erklären, wurden im letzten Teil dieser Arbeit unterschiedliche Druckprotokolle bei der Bestimmung von mikrovaskulärer Gefäßpermeabilität untereinander verglichen.

1.6.2 Weitere Voraussetzungen für eine korrekte Bestimmung der Gefäßpermeabilität mit Hilfe der VKP

Um die Flüssigkeitsfiltrationskapazität mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie korrekt bestimmen zu können müssen weitere Voraussetzungen gegeben sein:

1. Es muss eine enge Beziehung zwischen appliziertem Manschettendruck und lokalem venösen Druck herrschen:

Nur wenn der Stauungsdruck in der Manschette auch gleichförmig über das Gewebe in die Venen der zu untersuchenden Extremität übertragen wird, kann in Anlehnung an die STARLING-Gleichung (Gleichung 1) die mikrovaskuläre Permeabilität bestimmt werden. Christ und Mitarbeiter konnten in einer Untersuchung bei 9 gesunden Probanden eine signifikante lineare Beziehung zwischen Manschettendruck und invasiv gemessenem venösen Druck zeigen [31]. Die lineare Regression konnte mit der Gleichung $y = 0,91x + 2,5$ beschrieben werden. Dies bedeutet, dass etwa 90 Prozent des applizierten Manschettendrucks auf das venöse System übertragen wird.

2. Abgesehen vom intrakapillärem Druck darf es zu keiner gravierenden Änderung anderer STARLING-Kräfte während einer plethysmographischen Untersuchung kommen.

Wie bei der Beschreibung von Gleichung 1 näher ausgeführt, werden mikrovaskuläre Flüssigkeitsverschiebungen vom transvaskulärem hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckgradient beeinflusst. Durch verstärkte Flüssigkeitsfiltration werden möglicherweise jedoch auch P_k , π_k und π_i verändert [5,101]. Bisherige Studien haben gezeigt, dass zumindest während des VKP-Protokolls, welches auch in dieser Arbeit angewendet wurden bei gesunden Probanden keine Veränderungen des interstitiellen hydrostatischen Drucks zu erwarten sind [28]. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass es bei ähnlichem Probandenkollektiv während VKP zu keinem signifikanten Anstieg des kolloidosmotischen Drucks des venösen Blutes des Untersuchungsgebiet kommt [31]. Hierbei bleibt jedoch zu bemerken, dass dies nur bedingt Rückschlüsse auf den kapillären kolloidosmotischen Druck im mikrovaskulären Gefäßbett – dem eigentlichen Ort der Flüssigkeitsfiltration – zulässt da das venöse Blut auch Anteile aus arterio-venösen Shunts beinhaltet, die bei Flüssigkeitsverschiebungen keine Rolle spielen. Leider stehen momentan keine Methoden zur Verfügung die eine Untersuchung des kolloidosmotischen Druck im Kapillarbett am Menschen zulässt.

3. Der Lymphabfluss darf durch die applizierten Manschettendrücke nicht reduziert werden. Da mit der venöser Kompressionsplethysmographie die Nettofiltration gemessen wird, also die Differenz zwischen filtrierter Flüssigkeit und dem Lymphfluss aus dem untersuchten Gewebe, kann die eigentliche Gefäßpermeabilität nur dann richtig bestimmt werden, wenn die lymphatische Drainage durch die VKP weitestgehend unbeeinflusst bleibt.

Ausgehend von diesen Überlegungen haben Gamble und Mitarbeiter eine Studie durchgeführt bei der auch während einer schrittweisen Reduktion des Stauungsdrucks die Nettoflüssigkeitsverschiebungen einer Extremität gemessen wurden [48]. Bei unveränderten

STARLING-Kräften und gleichbleibendem Lymphfluss war hierbei eine gleichförmige FF während Druckreduktion der Stauungsmanschette postuliert worden. Die Untersuchungen zeigten jedoch eine reduzierte Nettoflüssigkeitsfiltration, welche durch einen erhöhte Lymphfluss erklärt wurde. Der zeitliche Verlauf dieser Veränderung des Lymphflusses, als auch der eigentliche Mechanismus, der zu dieser Änderung führt, sind bisher nicht beschreiben worden.

1.7 Fragestellung

Wir haben in unserer Klinik in Zusammenarbeit mit dem Department of Physiology der Charing Cross and Westminster Medical School, London und der DOMED Medizintechnik GmbH, München ein neuartiges Messgerät zur venösen Kompressionsplethysmographie entwickelt (filtrass). In der vorliegenden Arbeit wird dieser Plethysmograph vorgestellt und mit einem konventionellen quecksilbergefüllten Mercury in rubber Strain Gauge (MSG) Plethysmographen verglichen.

Diesbezüglich wurden folgende Fragestellungen in dieser Arbeit untersucht:

1. Unterscheidet sich die Qualität der Kalibration des neuen Sensors bezüglich Reproduzierbarkeit, Artefakte und Variabilität vom MSG-Plethysmographen?
2. Besteht ein Unterschied im Dehnungsverhalten von verschiedenen MSG-Sensoren und Dehnungsmessstreifen?
3. Unterscheiden sich die physikalischen Eigenschaften der beiden Sensortypen bezüglich Linearität und Variabilität bei standardisierter Dehnung am Modell und bei Probanden?
4. Welche Normalwerte lassen sich für die VKP-Parameter Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) und isovolumetrischer venöser Druck (P_{vi}) bei jungen gesunden Probanden erheben und besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten bei paralleler Messung mit einem MSG-Plethysmographen und filtrass?

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden verschiedene etablierte Untersuchungsprotokolle für die Berechnung von FFK und P_{vi} verglichen um die in der Literatur beschriebene große Variabilität der Normalwerte zu erklären.

Folgende Fragen wurden bearbeitet:

1. Unterscheiden sich die Ergebnisse eines VKP-Protokolls mit 10mmHg Druckschritten von einem 3mmHg-Druckprotokoll?
2. Welche Auswirkungen hat eine wiederholte Anwendung eines Druckprotokolls auf die berechneten Parameter FFK und P_{vi} ?
3. Ist eine Kalkulation des Lymphflusses mit Hilfe eines VKP-Protokolls möglich?
4. Bewirkt eine venöse Stauung eine Änderung des gemessenen Lymphflusses?

2 Methodik

2.1 Prinzip der venösen Kompressionsplethysmographie

Die venöse Kompressionsplethysmographie mit quecksilbergefüllten Dehnungsmessstreifen wurde als nicht invasive Untersuchungsmethode von mikrozirkulatorischen Parametern erstmals 1953 von Whitney beschrieben [119]. Mittels einer Blutdruckmanschette wird eine venöse Abflussstauung proximal an der zu untersuchenden Extremität erzeugt. Distal wird ein Dehnungsmessstreifen angebracht, welcher die durch die Stauung erzeugte Volumenänderung der Extremität misst (Abbildung 1).

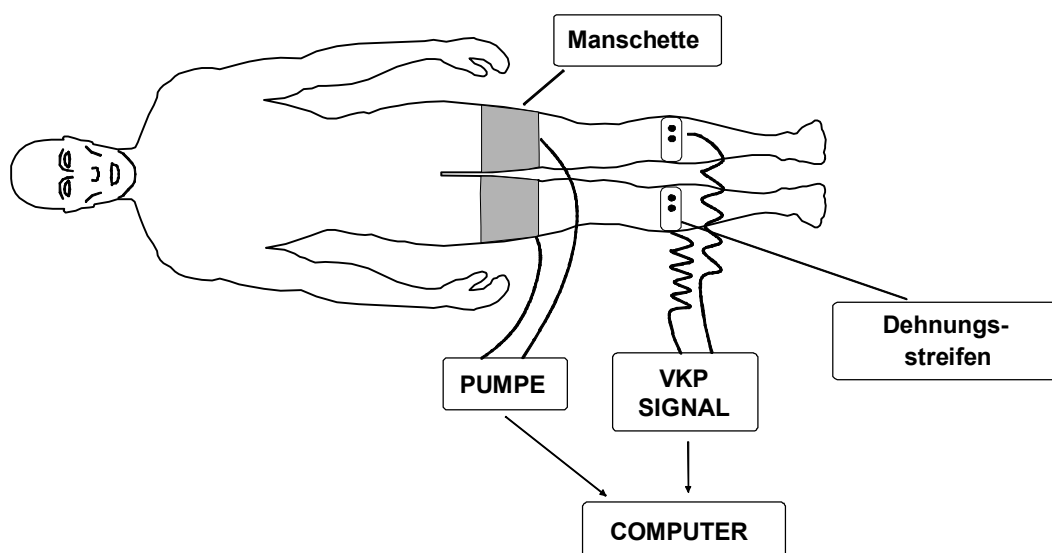


Abbildung 1 zeigt schematisch die Anordnung eines Plethysmographen am Patienten. Durch eine Beinmanschette wird am Oberschenkel der venöse Abfluss gestaut. Dies führt distal der Manschette zu einer Volumenzunahme der Extremität. Die Volumenänderung wird mit hochsensitiven Dehnungsmessstreifen erfasst und kontinuierlich von einem Computer aufgezeichnet. Dieser steuert und registriert auch gleichzeitig den Stauungsdruck in den Manschetten [50].

Manschettendruck und Volumenänderung werden parallel aufgezeichnet und zur Berechnung der mikrozirkulatorischen Parameter verwendet.

2.1.1 Lagerung der Probanden

Die Probanden liegen während der Messungen auf einer Untersuchungsliege. Mit Kissen oder einer Vakuummatratze wird die zu untersuchenden Extremitäten möglichst bequem so

positioniert, dass der Unterschenkel frei liegt und der Dehnungsmessstreifen ohne Kontakt zur Liege oder dem Lagerungsmaterial angebracht werden kann. Mit Hilfe der Kissen bzw. der Vakuummatratze wird die Extremität zudem auf Höhe des Herzens gelagert. Als Bezugspunkte dient hierbei der rechte Vorhof, der auch als Referenz für die Messung des zentral-venösen Drucks dient. Die Lagerung des Unterschenkels auf dieser Höhe eliminiert zusätzlichen hydrostatischen Druck, der auf das Gleichgewicht der STARLING-Kräfte in der Extremität Einfluss nehmen würde. Außerdem wird durch das Lagerungsmaterial ein seitliches Wegkippen der Extremität verhindert und das Auftreten von Artefakten durch unwillkürliche Bewegungen während der Messung minimiert.

2.1.2 Anlegen der Druckmanschette und der Dehnungsmessstreifen

An der so gelagerten Extremität wird nun proximal die Stauungsmanschette angelegt, wobei insbesondere auf einen festen und guten Sitz zu achten ist, da nur dann eine verzögerungsfreie Druckübertragung von der Manschette auf das Gewebe gewährleistet werden kann. Der Dehnungsmessstreifen wird, wie bei der Beschreibung der unterschiedlichen Plethysmographen genauer aufgeführt, distal an der Extremität befestigt und die Kabel des Sensors werden fixiert.

2.1.3 Berechnung der mikrozirkulatorischen Parameter Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) und isovolumetrischer venöser Druck (P_{vi})

Mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie lassen sich einige mikrozirkulatorische Parameter in den Extremitäten nicht invasiv bestimmen, wobei im wesentlichen Veränderungen der Skelettmuskulatur erfasst werden. Die Flüssigkeitsfiltrationskapazität FFK ist ein Maß für die Permeabilität der Mikrogefäße. Der isovolumetrische venöse Druck P_{vi} ist der Manschettendruck, bei dem ein Gleichgewicht zwischen Flüssigkeitsfiltration in das Interstitium und Reabsorption und lymphatischer Drainage von Flüssigkeit aus dem interstitiellen Raum besteht. Erst nach Überschreiten dieses Stauungsdrucks wird eine Nettofiltration beobachtet [50].

Zur Berechnung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität und des isovolumetrischen venösen Drucks wurde das Untersuchungsprotokoll von Gamble *et al.* verwendet [50]. Hierzu wurde eine Serie von kleinen (10 bzw. 3 mmHg) kumulativen Druckschritten, von jeweils 3 bis 4 Minuten Dauer appliziert (Abbildung 2).

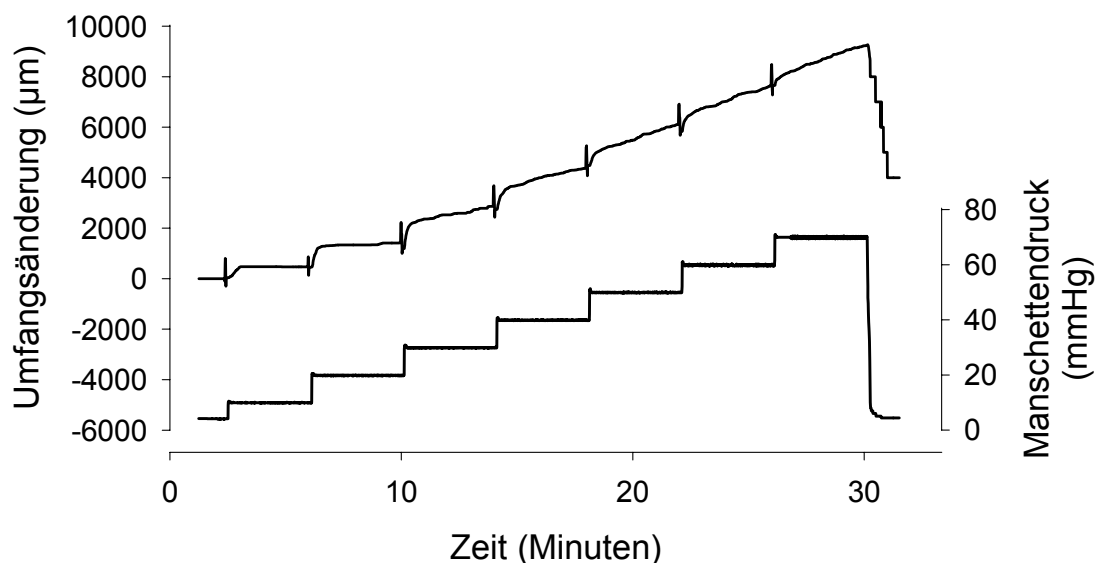


Abbildung 2 zeigt das VKP-Protokoll von Gamble und Mitarbeitern [50]. Die Obere Kurve stellt die Umfangsänderung in μm , während die untere Kurve den Druck in der Stauungsmanschette wiedergibt. Eine Serie von 7 kumulativen 10 mmHg-Druckschritten wird appliziert und simultan die Umfangsänderung der Extremität gemessen.

Sobald der venöse Druck überschritten wird, erfolgt eine rasche Volumenänderung der Extremität, welche auf eine Änderung des Füllungszustandes der Gefäße zurückzuführen ist (V_a). Wird der Stauungsdruck in der Manschette weiter erhöht, ist zudem eine langsam progrediente Umfangsänderung zu beobachten. Jede weitere Erhöhung des venösen Drucks führt zu einer zweiphasigen Volumenänderung, die sowohl aus der vaskulären Dehnungskomponente (V_a) als auch der Flüssigkeitsfiltrationskomponente (FF) besteht. Die Filtrationskomponente tritt erst auf, wenn der Filtrationsdruck in den Mikrogefäßen überschritten wird. Entsprechend der Zeitkonstanten der Exponentialfunktionen (τ) beider Komponenten haben die zwei Phasen der Volumenänderung einen unterschiedlichen zeitlichen Verlauf. Es konnte gezeigt werden, dass bei Druckschritten von 10 mmHg die Zeitkonstante der vaskulären Dehnungskomponente bei 15,5 Sekunden beträgt, die Exponentialfunktion der Filtrationskomponente hingegen eine Zeitkonstante größer 800 Sekunden hat [50]. Die beiden Komponenten können mathematisch voneinander getrennt und einzeln berechnet werden (Abbildung 3).

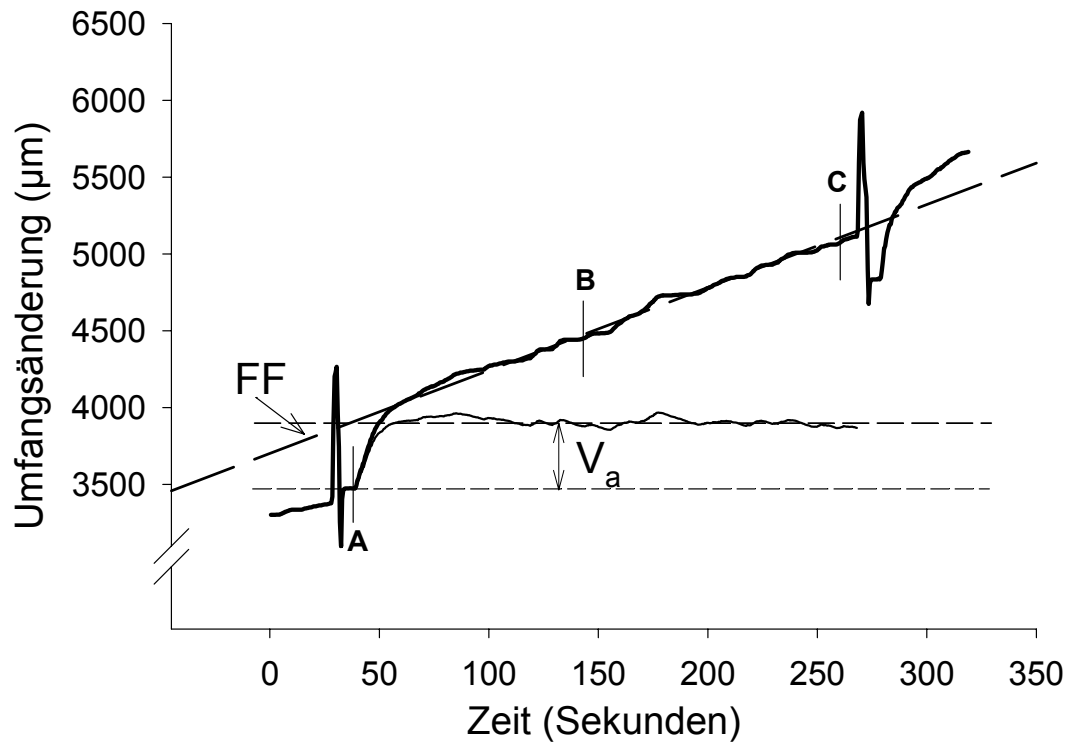


Abbildung 3 zeigt die Aufzeichnung der Volumenänderung des Unterschenkels eines Probanden nach Erhöhung des Manschettendrucks von 40 auf 50 mmHg gemessen mit filtrass (oberer Kurve). **A** markiert den Beginn des Druckschrittes. Zwischen **B** und **C** wird die lineare Phase der Flüssigkeitsfiltration angenommen und FF als Regressionsgerade dieses Abschnitts der Volumenänderung bestimmt (gestrichelte Linie). Wird FF von der gemessenen Volumenänderung subtrahiert, resultiert die exponentielle Komponente der vaskulären Dehnung (untere Kurve) mit dem asymptotischen Werte V_a .

Für jeden Druckschritt werden V_a und FF bestimmt und diese in einem Graphen gegen den applizierten Manschettendruck aufgetragen. Für die vaskulären Dehnungskomponenten ergibt sich somit eine Funktion der Gefäßcompliance, deren Schnittpunkt mit der x-Achse dem venösen Druck (P_v) in der Extremität auf Höhe des Dehnungsmessstreifens entspricht [31] (Abbildung 4).

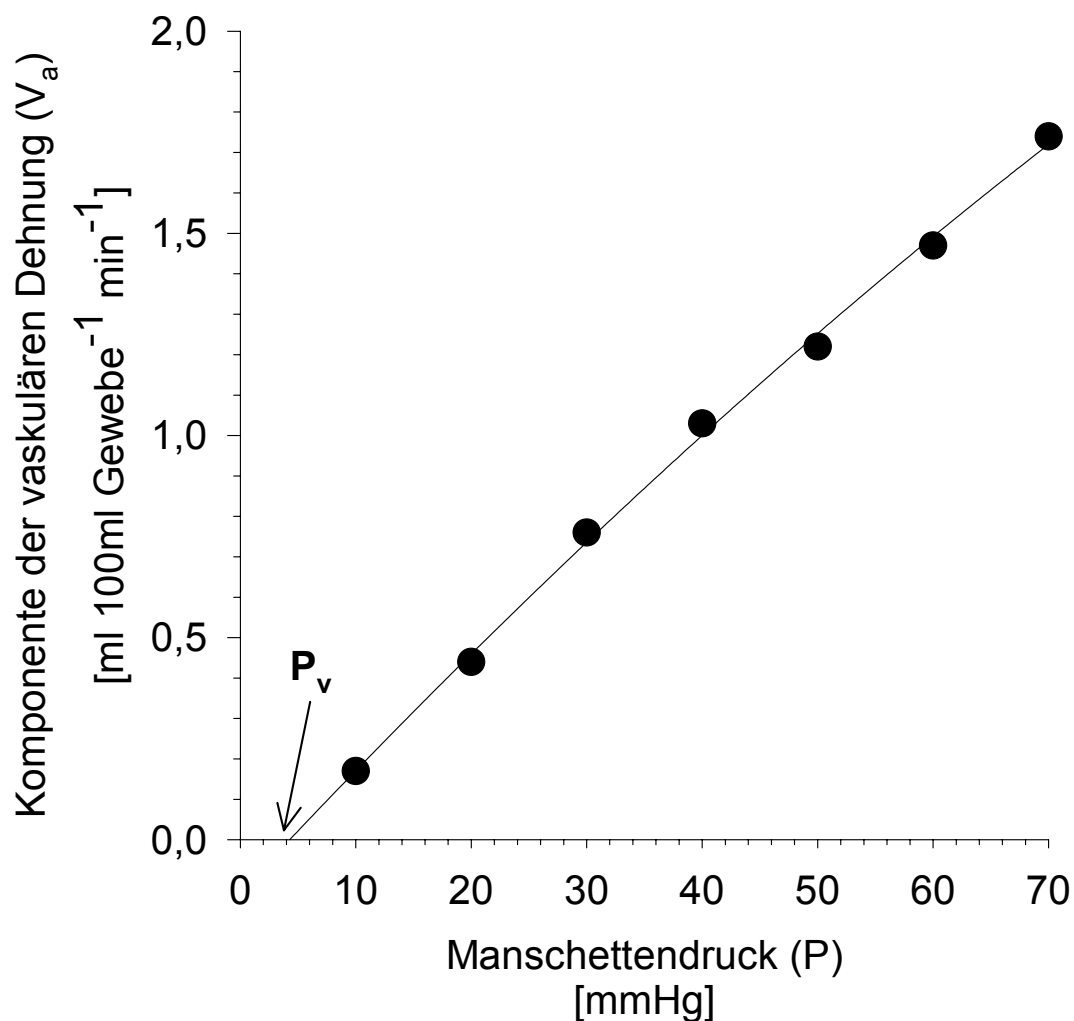


Abbildung 4 zeigt die einzelnen V_a -Werte einer VKP-Messung kumulativ gegen den Manschettendruck aufgetragen. Der Schnittpunkt mit der x-Achse entspricht dem venösen Druck (P_v) in der entsprechenden Extremität und beträgt in diesem Beispiel 4,1 mmHg.

Die entsprechende Darstellung der FF Werte zeigt eine Funktion erster Ordnung mit der Steigung FFK (Flüssigkeitsfiltrationskapazität). Der Schnittpunkt mit der Abszisse wird als isovolumetrischer venöser Druck (P_{vi}), definiert und spiegelt den Gleichgewichtszustand der STARLING-Kräfte und der Lymphflusses wieder (Abbildung 5) [50].

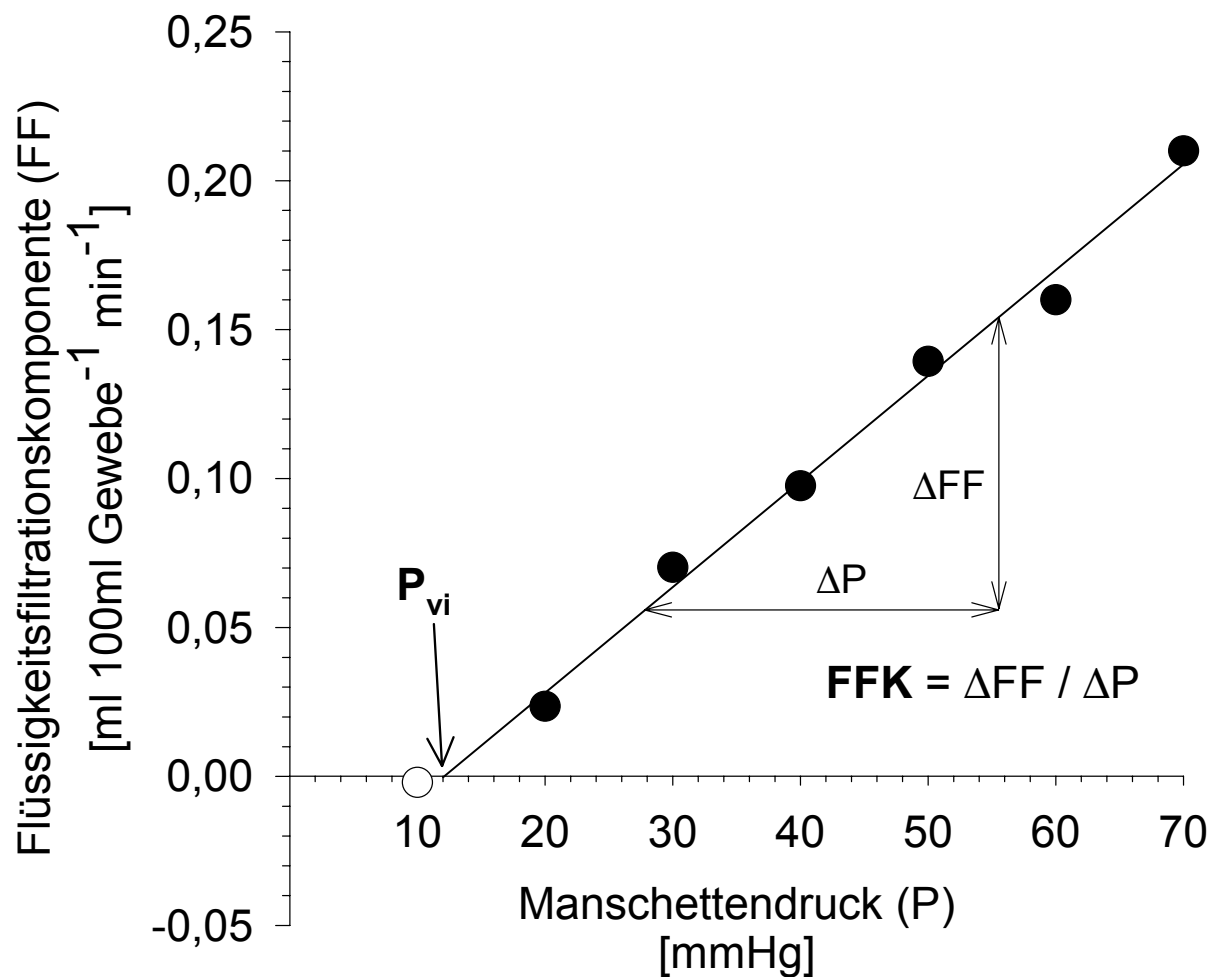


Abbildung 5 Die errechneten FF-Werte sind in dieser Abbildung gegen den jeweils applizierten Manschettendruck aufgetragen. Für positive Werte ergibt sich eine lineare Beziehung, die als Regressionsgerade darstellbar ist. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Abszisse wird als isovolumetrischer venöser Druck (P_{vi}) definiert und ist derjenige Manschettendruck, bei dem die STARLING-Kräfte im Gleichgewicht sind. Die Steigung der Regression ($\Delta FF / \Delta P$) stellt die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) dar. Da die lineare Relation von FF und P nur für Manschettendrucke jenseits des isovolumetrischen venösen Drucks gilt, wurde die erste Filtrationskomponenten bei 10 mmHg nicht für die Regressionsberechnung verwendet (offene Kreis).

Erst nach überschreiten dieses Drucks, den Pappenheimer und Soto-Rivera als isogravimetrischen venösen Druck bezeichneten [94], von uns in Anlehnung an Gamble *et al.* [50] isovolumetrischer venöser Druck genannt wird, kann eine Nettofiltration von Flüssigkeit in das Gewebe beobachtet werden [50]. In die FFK gehen sämtliche Parameter der STARLING-Gleichung, sowie der Lymphfluss in der entsprechenden Extremität ein. Sie lässt Aussagen über die mikrovaskuläre Permeabilität zu [50,72,88].

2.1.4 Berechnung des arteriellen Blutflusses

Auch der arterielle Blutfluss (Q_a) kann mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie nicht invasiv bestimmt werden [69]. Hierbei wird der venöse Ausstrom des Blutes aus einer Extremität durch rasche Druckerhöhung in der Stauungsmanschette gestoppt. Wenn der verwendete Stauungsdruck unterhalb des diastolischen Blutdruckwertes der entsprechenden Extremität liegt ergibt sich hieraus ein weitestgehend ungestörter arterieller Bluteinstrom, bei vollkommener Blockade des venösen Ausstroms. Die aus diesem Manöver resultierende Zunahme des Extremitätenumfangs ist folglich initial proportional zum arteriellen Blutfluss [46,49,119]. Zur Berechnung von Q_a wurde eine Druckerhöhung von 4 mmHg auf einen Manschettendruck von 50 mmHg durchgeführt, welcher für 20 Sekunden aufrechterhalten wurde. Die lineare Beziehung zwischen Volumenzunahme und Q_a ist jedoch nur innerhalb der ersten 5 bis 10 Sekunden nach Druckerhöhung gegeben, da zum einen die Compliance des Gefäßsystems bei venöser Okklusion nicht unerschöpflich ist und zum anderen bei derart großen Drucksprüngen nach mehr als 10 Sekunden eine Aktivierung des veno-arteriellen Reflexes zu erwarten ist, welcher durch arterioläre Vasokonstriktion zu einer Reduktion des arteriellen Blutflusses führt [57]. Q_a wird daher aus der größten Steigung der Volumenantwort innerhalb der initialen 10 Sekunden nach Druckerhöhung berechnet [49].

2.1.5 Mercury in rubber Strain Gauge plethysmography (MSG), quecksilbergefüllter Dehnungsmessstreifen

Der in dieser Arbeit verwendete MSG-Plethysmograph stellt eine Weiterentwicklung der von Whitney 1953 erstmals vorgestellt Apparatur dar [119]. Im Department of Physiology der Charing Cross and Westminster Medical School, London, Großbritannien wurde von IB. Gartside und J. Gamble Whitney's Prinzip wieder aufgegriffen und mit Hilfe neuerer Technologien fortentwickelt (Abbildung 6). Besonders die Auswertung der gemessenen Umfangsänderungen wurde hierbei durch eine Computerisierung vorangetrieben [50].

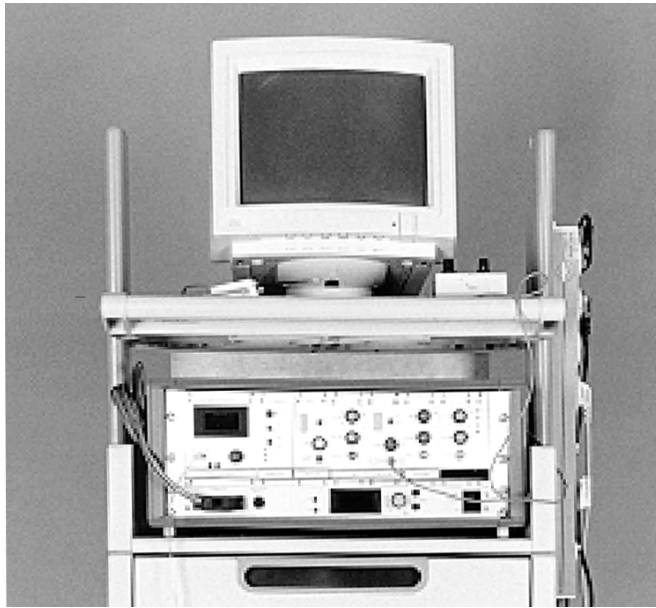


Abbildung 6 zeigt eine Fotografie des MSG-Plethysmographen der im Klinikum Großhadern zur Anwendung kam. Auf dem Messwagen ist der Monitor über der Verstärkereinheit des Plethysmographen zu sehen. [Originalabbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Moser]

2.1.5.1 Der MSG-Dehnungsmessstreifen

Die Volumenänderung wird bei der MSG-Technik mit Hilfe eines Dehnungsmessstreifens und eines Niederstromkreises (WHEASTONE'sche Brücke) als Widerstandsänderung erfasst. Als Messstreifen wird hierbei ein mit destilliertem Quecksilber (Viskons Co., Harrow, Großbritannien) gefüllter, elastischer Silikonschlauch verwendet (Innendurchmesser 1,5 mm; Wanddicke 0,5 mm; Esco Rubber Ltd. Hounslow, Großbritannien), der an den Enden mit Molybdänstiften verschlossen ist. Der Silikonschlauch im Dehnungsmessstreifen wurde als Doppelschlinge verwendet, da gezeigt werden konnte, dass hierdurch die Messgenauigkeit signifikant erhöht werden kann [119]. Der elektrische Widerstand der verwendeten Quecksilberschläuche wurde vor jedem Messzyklus kontrolliert. Hohe Ausgangswiderstände ($> 0,05 \text{ Ohm pro cm Länge}$) deuten auf oxidative Vorgänge des Quecksilbers selbst oder im Bereich der Quecksilber-Molybdän Kontaktstelle, oder aber auf Kontamination der Quecksilbersäule mit Wasser- und/oder Luftblasen hin.

Die Schlauchschlinge wird auf einem Band aus reibungsarmen Material in kleine Metallösen eingefädelt und mit einem Silikonspray eingesprüht (PTFE Silicone Lubricant, RS Components Ltd., Großbritannien). Dies gewährleistete ein weitgehend reibungsfreies Gleiten und eine freie Dehnung des Silikonschlaches, verhinderte aber zugleich ein seitliches Wegrollen des Schlauches (siehe Abbildung 7).



Abbildung 7: Detailfoto des MSG Messstreifens mit Halterung. Am Messstreifenhalter ist der mit Quecksilber gefüllte Dehnungsmessstreifen als Schlaufe befestigt.

Der getestete Silikonschlauch wird in einer Kalibriervorrichtung mit einer Kupferwicklung als Temperaturkompensation befestigt und an der zu untersuchenden Extremität angebracht. Eine Umfangsänderung der Extremität führt zu einer Längen-, sowie Querschnittsänderung der Quecksilbersäule im Messstreifen. Daraus resultiert eine Änderung des elektrischen Widerstandes im Niederstromkreis des Systems. Der Stromkreis des Dehnungsmessstreifens ist über eine WHEATSTONE'sche Brücke mit einem weiteren Stromkreis in einer Verstärkerbox balanciert. Diese Verstärkereinheit, bestehend aus einer Interphase Box und einer Verstärker- / Filtereinheit (Device Amplifier 3559, Lectromed Ltd., Letschworth Garden City, Großbritannien) leitet die Messsignale zur Recheneinheit des Plethysmographen weiter. Die Aufzeichnungsrate beträgt 1 Hz und gewährleistet, dass Störsignale mit einer Frequenz $> 0,5$ Hz herausgefiltert werden. Die somit gewonnenen analogen Daten wurden mit Hilfe einer Analog zu Digital Converter Karte (16-Kanal, 12 Bit A/D Converter Card, Amplicon PC26AT, Amplicon Lifeline Ltd., Brighton, Großbritannien) in digitale Signale umgewandelt und auf der Festplatte eines IBM-kompatiblen Computers gespeichert.

Die Geräte wurden auf einem Wagen (Masse: 60 x 100 x 120 cm) montiert und somit ein mobiler Einsatz des Plethysmographen gewährleistet.

2.1.5.2 Manuelle Kalibration

Die Kalibration des quecksilbergefüllten Dehnungstreifens erfolgt *in vivo* manuell zu Beginn jeder Messung. Hierbei wird nach Anlegen und standardisiertem Vorspannen des Sensors, mit

Hilfe einer Mikroschraube eine definierte Längenänderung des Dehnungsstreifens um insgesamt 5000 μm in fünf 1000 μm Schritten ausgeführt (Abbildung 8). Die dadurch erzeugte Spannungsänderung im Niederstromkreis des Plethysmographen wird nun als Umfangsänderung um 5 mm definiert und als Kalibrationssignal gespeichert. Es ergibt sich hierdurch ein Kalibrationsfaktor (Gauge calibration, G_c), der das Verhältnis von Spannungsänderung zu Dehnung des verwendeten Dehnungsstreifens *in vivo* beschreibt (Einheit: Volt / mm).

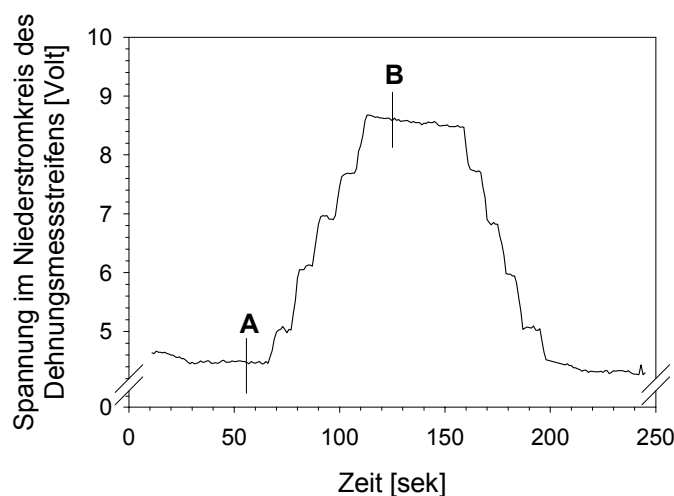


Abbildung 8 zeigt die Originalaufzeichnung eines Kalibrationsvorgangs mit MSG. Die Änderung der Stromspannung im Niederstromkreis des MSG-Plethysmographen ist im zeitlichen Verlauf einer manuellen Kalibration abgebildet. Mit Hilfe der Mikrometerschraube wird der Dehnungsmessstreifen zunächst in fünf 1000 μm Schritten gespannt und anschließend wieder schrittweise in den Ausgangszustand zurückversetzt. Zur Berechnung des Kalibrationsfaktors (G_c) wird die Spannungsänderung zwischen **A** und **B** ins Verhältnis zur bekannten Dehnungslänge von 5000 μm gesetzt.

2.1.5.3 *Verlaufsprotokoll der MSG-Messung*

Vor Beginn der eigentlichen Messung befanden sich alle Probanden für mindestens 30 Minuten in liegender Position, um eine Äquilibration der STARLING-Kräfte in der Extremität zu gewährleisten [114]. In diesem Zeitraum wurden die Beine gelagert und die Manschetten angepasst. Der Umfang der Extremität wurde mit einem Maßband gemessen und der Dehnungsmessstreifen nahe dem maximalen Umfang angelegt, vorgespannt und kalibriert.

Da für die Vergleichsversuche eine zeitliche Korrelation der Messwerte von MSG und filtrass unabdingbar war, wurden nur die Manschetten des filtrass-Garätes verwendet, diese jedoch über den Druckkanal des MSG-Plethysmographen mit einem parallelen Ausgang des Drucksteuerungsmoduls von filtrass gekoppelt. MSG registrierte somit den Druck, der durch filtrass in den Manschetten aufgebaut wurde. Dies ließ später eine unabhängige Analyse der MSG-Messdaten zu. Am Ende der Messung wurde der gesamte Datensatz, bestehend aus den Dehnungsmessstreifen-Signalen und den Druckwerten gespeichert und stand zur späteren „off-line“-Analyse zur Verfügung.

2.1.5.4 Analyse der Messdaten

Die prozentuelle Änderung des Extremitätenvolumens wird aus dem Extremitätenumfang mit folgender Formel ermittelt [50,57]:

$$\delta V = 2 \delta c / C \cdot 100 \quad (3)$$

Die Volumenänderung δV (ml / 100ml Gewebe) errechnet sich hiernach aus der Veränderung des Extremitätenumfangs δc (mm) unter Einbeziehung des Ausgangswertes des Extremitätenumfangs C (mm), vor Beginn der Messung.

Manuell wird die Phase der Flüssigkeitsfiltration durch zwei Positionszeiger definiert (Abbildung 3). Hierzu werden die unterschiedlichen Zeitkonstanten der zwei Komponenten der Umfangsänderung herangezogen und der Beginn der linearen Filtrationskomponente frühestens nach der 3-fachen Zeitkonstante der exponentiellen vaskulären Dehnungskomponente ($3 \cdot 15,5 \text{ sek.} = 77,5 \text{ sek.}$) angenommen. Die Flüssigkeitsfiltration ergibt sich nach Gamble und Mitarbeitern entsprechend aus der Formel [50]:

$$FF = \delta y / \delta x \cdot TS \cdot G_c \cdot 2 \delta c / C \cdot 100 \quad [\text{ml } 100\text{ml}^{-1} \text{ min}^{-1}] \quad (4)$$

$\delta y / \delta x$ ist hierbei die Steigung der MSG Kurve im linearen Abschnitt, TS entspricht der Zeitspanne der gemessenen Kurve und als G_c geht der Kalibrationsfaktor in die Berechnung ein. Die Steigung der Filtrationskomponente wird mittels „Least Square Regression“ bestimmt und die Exponentialfunktionen der beiden Komponenten FF und V_a mit einem mathematischen Verfahren bestimmt, welches Gamble *et al.* im Detail beschrieben haben [50]. Die somit errechnete vaskuläre Dehnungskomponente und Flüssigkeitsfiltration wird graphisch und mathematisch dargestellt. Als Qualitätskriterium der Analyse wird mit Hilfe

des „Least Square fit“ die Übereinstimmung der mathematisch bestimmten und tatsächlich gemessenen V_a -Funktion ermittelt. Es ergibt sich ein „p-Wert“ und die Freiheitsgrade der statistischen Analyse, die zusammen mit der Zeitkonstante der Exponentialfunktion von V_a eine Beurteilung der Zuverlässigkeit der errechneten Werte für FF und V_a ermöglicht [50].

Alle FF- und V_a -Werte werden graphisch gegen den applizierten Manschettendruck aufgetragen. Die Regressionsgerade aller FF-Werte > 0 wird errechnet und der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Abszisse gibt den isovolumetrischen venösen Druck (P_{vi}) wieder (siehe Abbildung 5) [50]. Das Verhältnis des Manschettendrucks und V_a beschreibt eine Exponentialfunktion, deren Schnittpunkt mit der x-Achse dem venösen Druck (P_v) der Extremität auf Höhe des Messstreifens entspricht (siehe Abbildung 4) [31].

2.1.6 *filtrass 2001*

In der Klinik für Anaesthesiologie wurde in Zusammenarbeit mit der DOMED Medizintechnik ein neuartiger, Quecksilber freier Kompressionsplethysmographen (filtrass 2001; DOMED Medizintechnik GmbH, München) entwickelt (Abbildung 9).



Abbildung 9 zeigt eine Fotografie von filtrass 2001. Im tragbaren Computer (links unten) ist das Druckmodul mit dem Kompressor integriert. Die Druckmanschetten sind auf dem Zubehörkoffer zu sehen, in dem sich die Sensoren und Transmitter befinden. [mit freundlicher Genehmigung der DOMED Medizintechnik GmbH]

2.1.6.1 Druckmodul und Manschetten

Ein voll integriertes Druckmodul, mit Kompressor, sowie Reservoir ermöglicht frei wählbare Druckschritte von 1 bis 350 mmHg. Sowohl die Größe der Druckschritte als auch deren Dauer können im filtrass-Programm definiert und als Druckprotokolle abgespeichert werden. Der Kompressor hat eine Förderleistung von 3,8 Litern pro Minute und kann einen maximalen Druck von etwa 700 mmHg aufbauen. Um eine raschere Druckleistung zu erzielen, werden die Manschetten nicht direkt vom Kompressor gespeist. Es wird zunächst eine Vordrucktank mit 1 Liter Volumen mit 350 mmHg gefüllt, der wiederum zur Aufrechterhaltung des gewünschten Drucks im 0,5 Liter fassenden Mischtank dient. Dieser steht mit den angeschlossenen Manschetten in Verbindung. Dieses System trägt zu einem schnelleren Aufbau des Stauungsdrucks in den Manschetten bei.

Es wurden für Beine und Arme spezielle, konisch geformte Druckmanschetten mit geringen Füllvolumina angefertigt (Bein: 160 mm Breite, 300 cm² Füllvolumen; Arm: 140 mm Breite, 230 cm² Füllvolumen). Die gute Gewebeschlüssigkeit und das gering Füllvolumen ermöglichen einen raschen Druckanstieg in der Manschette und eine Übertragung des Manschettendrucks auf das Gewebe mit geringer zeitlicher Verzögerung.

Je nach den verwendeten Manschettenarten (Bein-, Armmanschetten; zwei Extremitäten, oder nur eine) erfolgt eine unterschiedliche Druckregulation durch die Software von filtrass. Drucksprünge von 10 mmHg werden mit diesem System innerhalb von 0,5 Sekunden realisiert. Den für die Messung des Blutflusses üblichen 50 mmHg Stauungsdruck erreicht filtrass in 1,5 Sekunden.

2.1.6.2 filtrass 2001 Dehnungssensor

Das Prinzip des filtrass-Messensors unterscheidet sich grundlegend vom MSG-Dehnungsstreifen, da das Konzept der Federspannung eines elastischen Schlauches aufgegeben wurde. Veränderungen des Extremitätenumfangs werden von einem passiven Induktionssensor mit einer Genauigkeit von 5 µm gemessen.

Der Sensor (Abbildung 10) besteht aus dem eigentlichen Wegnehmer als induktive Messeinheit, welcher über einen nicht dehnbaren aber flexible Nylonfaden (= Transmissionsdraht) mit dem Weggeber, einem hochpräzisen Mikromotor ebenfalls mit einer Steuergenauigkeit von 5 µm, verbunden wird.

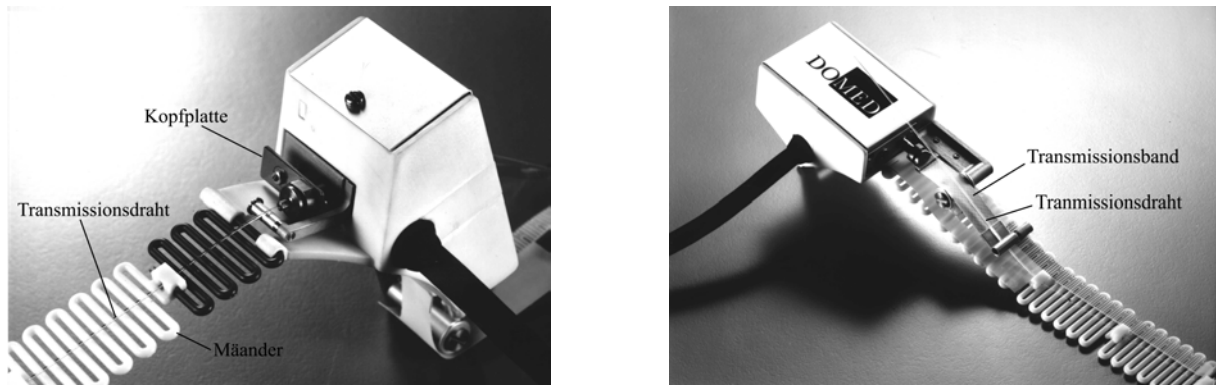


Abbildung 10 zeigt Detailansichten des filtrass-Sensors. Auf dem linken Foto ist die Kopfplatte des Wegnehmers zu sehen. Der Transmissionsdraht ist hieran magnetisch fixiert und gleitet über den Mäandern. Auf der anderen Seite des Sensors ist der Nylondraht über das Transmissionsband mit dem Weggeber verbunden. [mit freundlicher Genehmigung der DOMED Medizintechnik GmbH]

Das Zusammenspiel von Wegnehmer und -geber ermöglicht somit eine genaue Bestimmung der Umfangsänderung der untersuchten Extremität.

Um die Reibungswiderstände, die bei diesem Verfahren zwischen Transmissionsdraht und Untergrund entstehen möglichst gering zu halten, gleitet dieser nicht direkt auf der Haut, sondern auf einem mäanderförmigen Band, welches die Extremität umschließt. Dies reduziert die Reibungsfläche und mit Hilfe des sehr glatten und zudem mit Silikonöl bestrichenen Mäanders können Haft- und Gleitreibungskräfte verringert werden. Der Mäander ist hierbei so konstruiert, dass er möglichst wenig Druck auf das Gewebe ausübt und die Messung nicht beeinflusst. Die Kombination von Weggeber und -nehmer ermöglicht das Messen einer Umfangsänderung von bis zu 2 cm.

2.1.6.3 Vorspannen und automatisierte Kalibration

Das Vorspannen des Sensors erfolgt manuell vor Beginn jeder Kalibration. Hierbei wird der Wegnehmer durch Zug am Transmissionsdraht etwa 1 mm aus dem Gehäuse des Sensors herausgezogen und diese Vorspannung des Sensors durch eine Fixierschraube arretiert. Die richtige Position des Wegnehmers wird durch die Software überprüft und am Bildschirm des filtrass-Gerätes visualisiert (Abbildung 11).

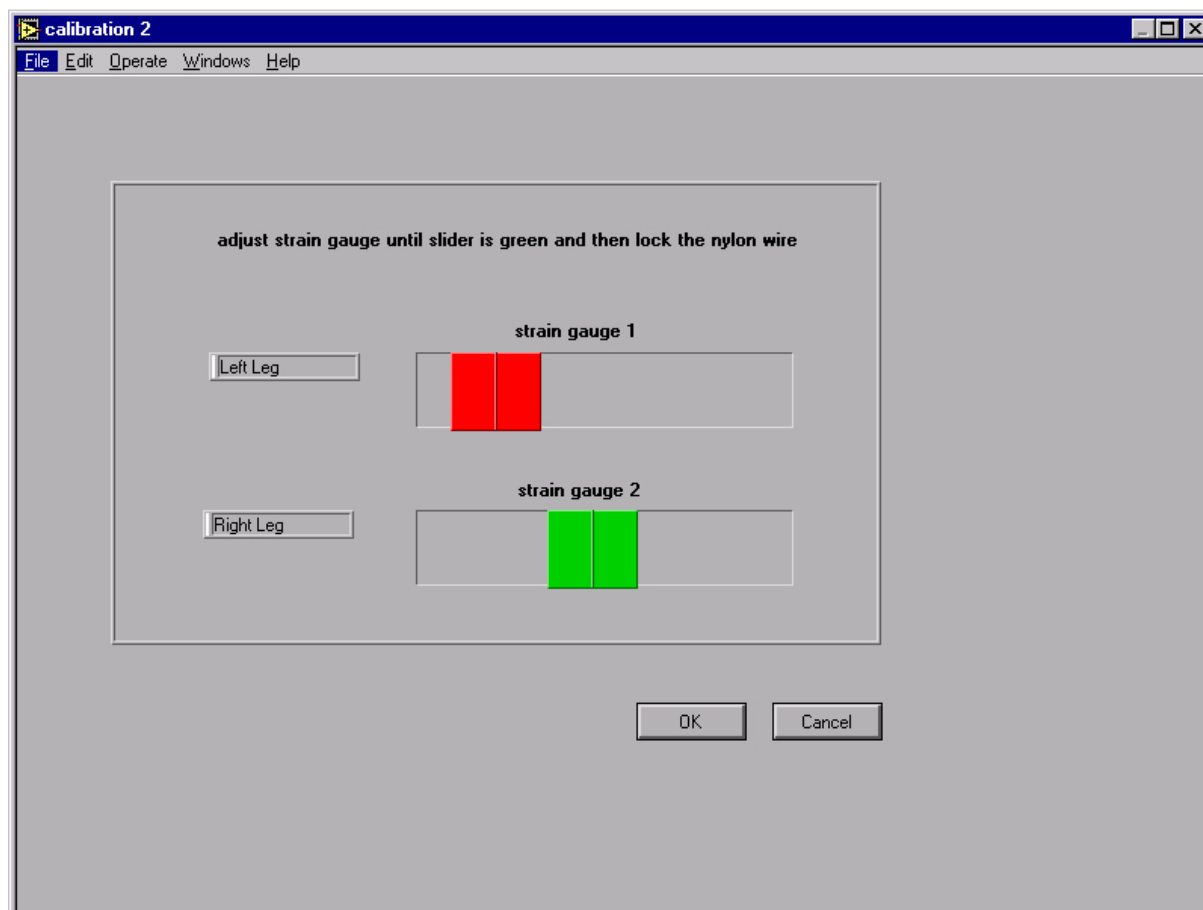


Abbildung 11. Die Vorspannung der Messsensoren des filtrass-Plethysmographen kann mit Hilfe der Bildschirmanzeige überprüft werden. Der obere Balken (rot) zeigt an, dass der Sensor am linken Bein („Left Leg“) noch nicht genügend vorgespannt ist. Im unteren Teil der Anzeige ist durch die Grünfärbung des Positionsbalkens die richtige Vorspannung des Sensors am rechten Bein („Right Leg“) verdeutlicht.

Die Kalibration der Messeinheit erfolgt automatisch. Hierbei wird in drei aufeinanderfolgenden Durchgängen die Position des Weggebers jeweils nach einer weiteren Vorspannung von $1000\ \mu\text{m}$, um $4000\ \mu\text{m}$ verändert. Die Positionsveränderung des Wegnehmers wird dabei kontinuierlich gemessen und gespeichert. Die Zeitverzögerung zwischen dem Beginn der Weggeberaktion und der Wegnehmerreaktion sowie die Abweichung der Kalibrationsdynamik zwischen den drei wiederholten Kalibrationsläufen wird überprüft. Eine Kalibration gilt als erfolgreich, wenn die Zeitverzögerung zwischen dem Start der Motorbewegung und der ersten Positionsänderung des Wegnehmers kleiner als 500 Millisekunden gemessen wird, sowie die Abweichung zwischen den zweiten und dritten Kalibrationsvorgänge nicht größer als $200\ \mu\text{m}$ ist.

Das gespeicherte Kalibrationssignal dient während der gesamten Messung als Standardkurve der Wegnehmerdynamik im Messbereich. Da es sich hierbei um ein *in vivo* gemessenes Signal handelt, wird also auch die Gewebecompliance der untersuchten Extremität

berücksichtigt. Diese geht mit in die Berechnung der gemessenen Umfangsänderung ein und ermöglicht somit die Bestimmung der tatsächlichen Volumenveränderung. Dies soll später genauer diskutiert werden.

2.1.6.4 Messung mit filtrass 2001

Nach der Kalibration des Systems wird das gewählte Druckprotokoll ausgeführt und die Umfangsänderungen der Extremitätenabschnitte, sowie die Temperatur am Sensor gemessen. Die Temperatur stellt eine Mischtemperatur der Hautoberfläche und der Umgebung dar und dient der Kontrolle, da Änderungen der Umgebungstemperatur zu einer sympathikusübermittelten Konstriktion der Hautgefäße führen. Hierdurch kommt es zu einer Veränderung der Mikrozirkulation [76]. Alle Signale werden mit einer Frequenz von 10 Hz gemessen und im Arbeitsspeicher und anschließend der Festplatte des Computers gespeichert. Innerhalb des zuvor definierten Druckprotokolls ist es jederzeit möglich, einzelne Druckschritte länger aufrechtzuerhalten, oder vorzeitig den nächsten Druckschritt einzuleiten. Dies ist besonders dann wichtig, wenn es durch Bewegungen des Probanden / Patienten zu Artefakten kommt. Die spätere Analyse des entsprechenden Druckschrittes ist in solchen Fällen oft nur dann möglich, wenn eine längere Messung der Volumenänderung bei diesem Druckschritt durchgeführt wurde.

Zudem können zu jedem Zeitpunkt des Druckprotokolls Messungen des arteriellen Blutflusses durchgeführt werden. Hierzu wird nach entsprechendem Befehl der Manschettendruck vom derzeitigen Niveau um 40 mmHg angehoben und für 20 Sekunden aufrechterhalten, bevor das Druckprotokoll fortgesetzt wird.

Nach der Messung werden die erhobenen Daten auf der Festplatte gespeichert und stehen somit zur späteren „off-line“-Analyse zur Verfügung.

2.1.6.5 Automatische Analyse der Messdaten

Die „off-line“-Analyse der Volumenänderung entspricht prinzipiell dem Vorbild der MSG-Analyse von I.B. Gartside [50]. Zunächst wird eine initiale Filtration, d.h. die Umfangsänderung im steady-state bei 4 mmHg Manschettendruck, definiert. Schrittweise werden daraufhin die Umfangsänderung der einzelnen Druckschritte gemäß den oben bereits erwähnten Formeln errechnet. Die einzelnen Cursor-Positionen werden bei filtrass jedoch automatisch berechnet, wobei eine manuelle Korrektur jedes einzelnen Cursors möglich ist. Dies ist insbesondere bei Bewegungsartefakten im Messverlauf notwendig, wo die

mathematischen Algorithmen der automatischen Analyse an ihre Grenzen stoßen. Abbildung 12 zeigt das Analyse-Modul der filtrass-Software (Version 2.03).

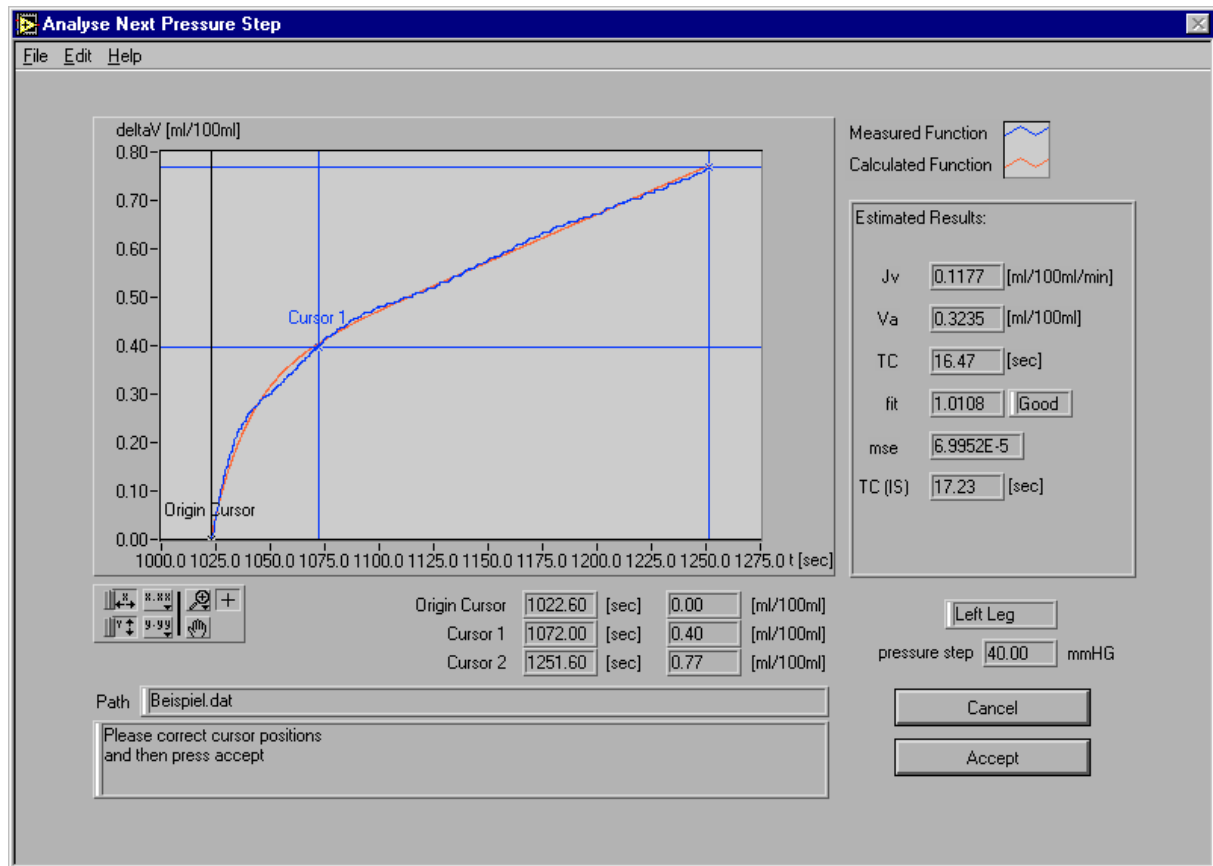


Abbildung 12. Analyse-Modul der verwendeten filtrass Software V 2.03. Es ist die Volumenänderung nach Erhöhung des Manschettendruckes von 30 auf 40 mmHg abgebildet. Das Analyseprotokoll berechnet die Exponentialfunktion, die den minimalen mittleren quadratischen Fehler („mean square error“ = mse; hier $6,995 \times 10^{-5}$) von der tatsächlich gemessenen Volumenänderung aufweist und somit die beste Übereinstimmung mit der tatsächlich gemessenen Volumenänderung hat. Die Zeitkonstante der vaskulären Dehnungsphase (V_a) liegt bei diesem Beispiel bei 16,47 Sekunden (TC). Nach drei Zeitkonstanten gilt V_a zu 93% abgeschlossen und die Flüssigkeitsfiltrationskomponente (in der englischsprachigen Software-Version J_v genannt) kann zwischen „Cursor 1“ und dem Ende des Bildausschnittes bestimmt werden.

Die automatische Positionierung der Cursor bei der Analyse der Flüssigkeitsfiltrationskomponente und der venösen Compliance-Komponente (siehe Abbildung 3) erfolgt nach folgendem mathematischen Algorithmen:

Der erste Positionszeiger („origin“) wird an die Stelle der Umfangsänderung gesetzt, an der nach dem Drucksprung 5 % der maximalen Steigung der Kurve erreicht wird (A in Abbildung 3). Hierdurch wird eine häufig beschriebene kurze zeitliche Verzögerung zwischen Druckerhöhung und Volumenantwort berücksichtigt.

Das Ende der Dehnungskurve wird mit dem dritten Cursor („filtration2“) kurz vor der Rückstellphase des filtrass-Sensors, also 11 Sekunden vor erneuter Druckerhöhung definiert (**C** in Abbildung 3). In der Rückstellphase wird der Wegnehmer mithilfe einer Positionsänderung des Weggebers in die Ausgangsstellung der Vorspannung zurückgesetzt. Die Bestimmung der Volumenänderung während des nächsten Druckschritts erfolgt somit wieder im Messbereich des Wegnehmers, der durch die Kalibration vor Beginn der Messung erfasst wurde. Ein mathematisches Analyseprogramm bestimmt nun von diesen zwei Punkten ausgehend eine Exponentialfunktion, die der tatsächlich gemessenen Dehnungskurve möglichst gut entspricht. Hierzu wird der mittlere quadratische Fehler (mean square error = MSE), also die quadratische Abweichung der berechneten von der gemessenen Kurve durch Anpassen der Exponentialfunktion minimiert. Diejenige Exponentialfunktion mit dem kleinsten MSE wird für die weitere Berechnung von V_a und FF verwendet.

Der mittlere Cursor („filtration1“; **B** in Abbildung 3) zeigt die Stelle der 3-fachen Zeitkonstante der berechneten Exponentialfunktion an. An dieser Stelle kann davon ausgegangen werden, dass die vaskuläre Dehnungskomponente weitestgehend abgeschlossen ist und im weiteren Verlauf nur noch der lineare Bereich der Filtration vorliegt [50]. FF wird also als Steigung der Geraden zwischen „filtration1“ und „filtration2“ berechnet. Die Berechnung von V_a erfolgt analog zu MSG.

Im weiteren Verlauf der Analyse werden die berechneten FF- und V_a -Werte jeweils den entsprechenden Manschettendrücken zugeordnet und grafisch dargestellt (Abbildung 4 und Abbildung 5). Die Regressionsgeraden werden berechnet und in den Graphen abgebildet. Da wie oben beschrieben zur Berechnung von Flüssigkeitsfiltrationskapazität nur Druckschritte mit positivem FF-Wert berücksichtigt werden dürfen [50], besteht nun die Möglichkeit einzelne Messpunkte unterhalb des isovolumetrischen venösen Drucks für die Berechnung von FFK zu eliminieren (Abbildung 13). Die Ergebnisse der computerunterstützten Analyse können gespeichert werden und sind jederzeit wieder abrufbar.

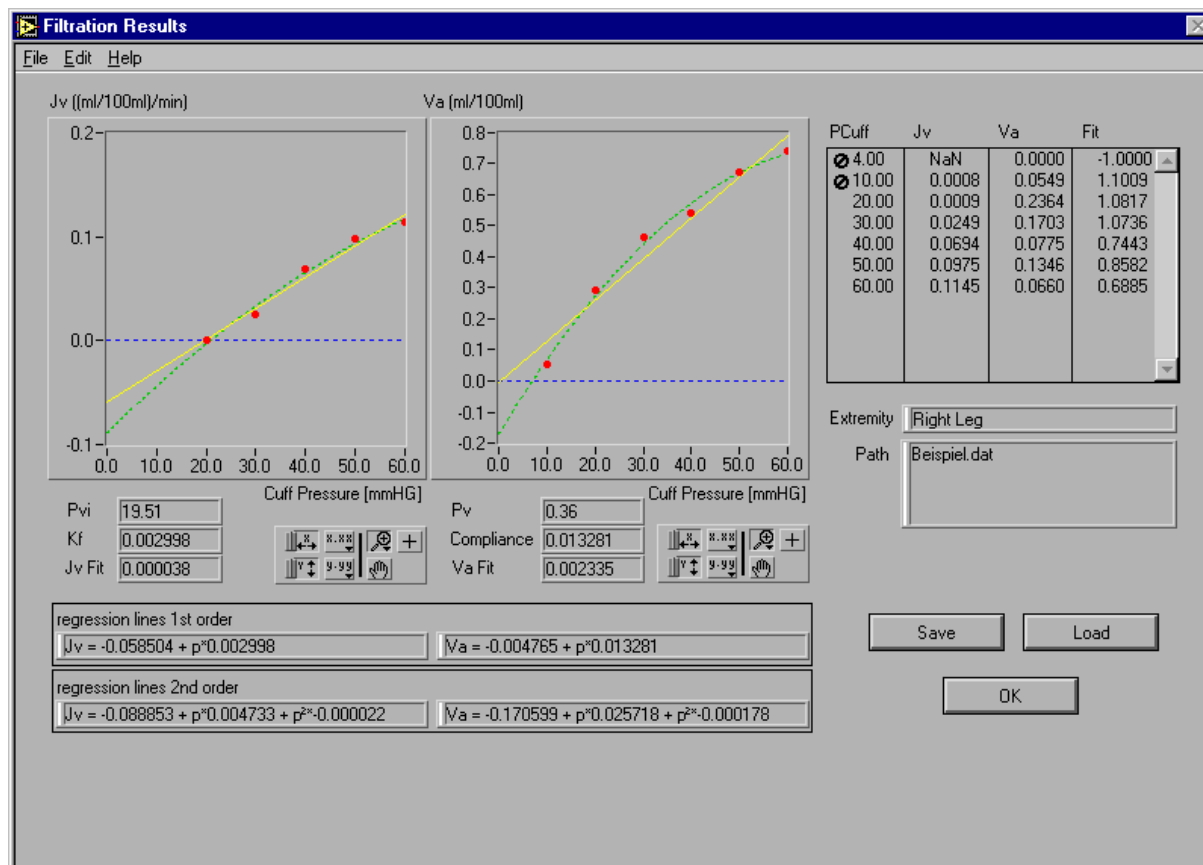


Abbildung 13. Bildschirmanzeige von filtrass nach Analyse aller Druckschritte. Das Ergebnis der plethysmographischen Messung wird angezeigt, wobei auf der linken Seite die Berechnung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK, im englischsprachigen Programm „Kf“ genannt) zu sehen ist. Die einzelnen Flüssigkeitsfiltrationswerte sind gegen den applizierten Manschettendruck aufgetragen und eine lineare Regressionsgerade berechnet worden. Der isovolumetrische venöse Druck (P_{vi}) und FFK (Kf) sind mit 19,51 mmHg, beziehungsweise $2,998 \times 10^{-3} \text{ ml min}^{-1} 100 \text{ ml Gewebe}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ angegeben. Der rechte Graph gibt die Analyse der vaskulären Dehnungskomponenten während der Messung wieder und zeigt die Berechnung der Gefäßcompliance. Die Tabelle führt nochmals die einzelnen Flüssigkeitsfiltrations- und V_a -Werte auf.

2.2 Versuchsprotokolle der Kalibrationsuntersuchungen

Die Kalibration des filtrass-Sensors wurde mit der eines Mercury in rubber Strain Gauges verglichen. Hierbei erfolgten Untersuchungen der Reproduzierbarkeit des Kalibrationssignals an einem Extremitätenmodell und am Probandenbein.

2.2.1 Kalibrationsvergleich I - Wiederholte Kalibrationen am Modell

Die beiden Sensoren wurden an einem harten Kunststoffmodellbein mit einem Umfang von 360 mm angebracht und vorgespannt. Es erfolgten mit jedem System 10 wiederholte Kalibrationen. Der MSG-Sensor wurde hierbei in fünf Schritten manuell um insgesamt 5000

µm gedehnt und die Spannungsänderung im Niederstromkreis des Plethysmographen gemessen. Der filtrass-Sensor wurde entsprechend 10 mal automatisch kalibriert und das Kalibrationssignal gespeichert. Es wurden sowohl die Absolutwerte der Kalibrationssignale betrachtet als auch die Abweichung der Kalibrationsdurchgänge untersucht, wobei die erste Kalibration jeweils als Referenz diente.

Im Weiteren wurden die Kalibrationssignale von unterschiedlichen MSG-Sensoren untersucht. Hierbei wurden sowohl die Messstreifenhalter (Abbildung 14) als auch die Dehnungsstreifen unserer Arbeitsgruppe (Mu) mit den Komponenten die im Labor von Dr. J. Gamble im Charing Cross Hospital in London (Lo) verwendet werden verglichen. Für die Dehnungsmessstreifen gilt dabei zu bemerken, dass unterschiedliche Silikonmischungen der Schläuche Verwendung fanden. Die Kombination der unterschiedlichen Dehnungsstreifen und Messstreifenhaltern ergab somit fünf verschiedene Versuchsaufbauten.

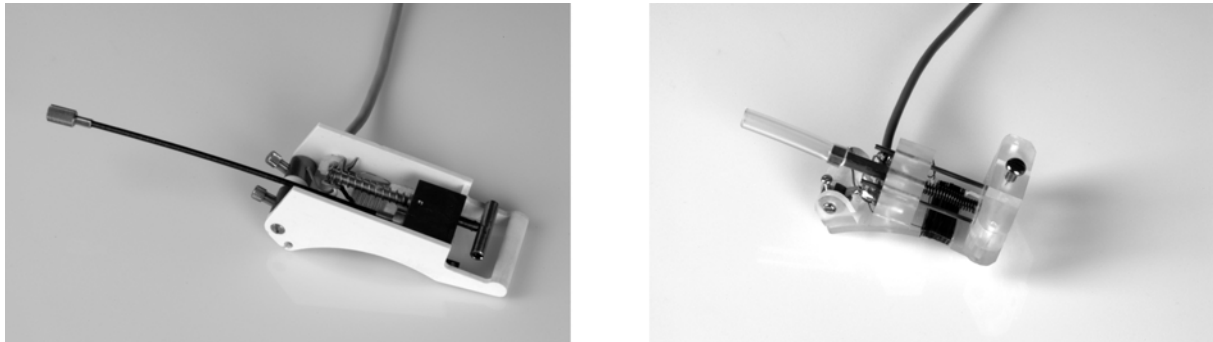


Abbildung 14 zeigt die zwei unterschiedlichen MSG-Messstreifenhalter die bei den Kalibrationsversuchen verwendet wurden. Das linke Design (MU) wurde von unserer Arbeitsgruppe in München benutzt und wurde auch bei den *in vivo* Kalibrationen verwendet. Das rechte Foto zeigt einen Messstreifenhalter des Londoner Charing Cross Labors (LO).

2.2.2 Kalibrationsvergleich II: Kalibrationen *in vivo*

Die der Messungen zugrundeliegenden Kalibrationen wurden *in vivo* durchgeführt, was zuverlässigere Messungen zulässt, da die Eigenschaften des Sensors am tatsächlichen Messort der Extremität betrachtet werden können. Daher wurden in einem zweiten Kalibrationsexperiment Messungen an Probandenbeinen durchgeführt.

Es wurden bei zwei weiblichen und fünf männlichen jungen gesunden Probanden (20 bis 24 Jahre) an jedem Unterschenkel jeweils ein filtrass- und ein MSG-Sensor angebracht. Um gleiche Ausgangssituationen zu gewährleisten, wurde die Position der Sensoren so gewählt, dass sich die Beinumfänge am Applikationsort nicht unterschieden. Die zugrundeliegenden Umfänge für den filtrass-Sensor betrugen 318 bis 399 mm, für MSG 320 bis 400 mm.

Alle vier Sensoren wurden entsprechend dem oben beschriebenen Protokoll zehnmal kalibriert und die einzelnen Kalibrationen gespeichert. Es wurden sowohl das absolute Kalibrationssignal als auch die Abweichungen vom ersten Kalibrationslauf berechnet. Insgesamt wurden 240 Kalibrationen durchgeführt.

2.3 Vergleich der Messwerten von MSG und filtrass

Zur eigentlichen Validierung des neuen Plethysmographen wurden in einer weiteren Versuchsreihe die Messwerte für die Flüssigkeitsfiltrationskapazität sowie den isovolumetrischen venösen Druck verglichen, die unter Verwendung der beiden unterschiedlichen Systeme bestimmt werden konnten.

2.3.1 Studienprotokoll der Vergleichsmessungen

Dazu wurden ähnlich wie bei den Versuchen zum Kalibrationsvergleich, parallel mit beiden Systemen Messungen an Probanden durchgeführt. Nach Lagerung der Probanden, wie bereits beschrieben, wurden bei 29 jungen gesunden Studenten (13 weiblich, 16 männlich) an beiden unteren Extremität jeweils ein MSG- und ein filtrass-Sensor angebracht. Die Position der Sensoren wurde hierbei randomisiert. Da für beide System eine korrekte Druckaufzeichnung während der Messung für die spätere Analyse der Daten unabdingbar ist, aber an beiden Extremitäten die Manschetten des filtrass-Plethysmographen verwendet wurden, mussten die Druckmodule der beiden Systeme durch einen Parallelausgang an der Drucksteuerung von filtrass verbunden werden. Dies ermöglichte, dass der MSG-Plethysmograph den Druck in den filtrass-Manschetten während der Untersuchungen kontinuierlich aufzeichnen konnte.

Während der gesamten Messung wurde die Umgebungstemperatur konstant zwischen 24 und 25 °C gehalten. Es wurde das von Gamble und Mitarbeitern [50] beschriebene Druckprotokoll zur Bestimmung von FFK und P_{vi} verwendet und der Manschettendruck schrittweise erhöht. Sechs oder sieben kumulative 10 mmHg-Druckschritte wurden für jeweils 4 Minuten aufrechterhalten, wobei der diastolische Blutdruck nicht überschritten wurde.

Die Flüssigkeitsfiltrationskapazität und der isovolumetrische venöse Druck wurde, wie bereits beschrieben, für beide System errechnet, wobei die Analysen von zwei unterschiedlichen Untersuchern vorgenommen wurden. Durch die unabhängige Auswertungen der Daten durch zwei Personen wurde die Objektivität der Vergleichsuntersuchung erhöht.

In Vorversuchen konnten bereits beobachtet werden, dass Messungen mit MSG eine breitere Streuung der Kontrollwerte für FFK und P_{vi} ergaben [11]. Da die Kalibration der Messstreifen grundlegend die Messung mittels MSG-Plethysmographen beeinflusst und bereits die Nicht-

Linearität, sowie deren Einfluss auf die Messwerte der plethysmographischen Untersuchung gezeigt werden konnte [9,11], wurde die Abhängigkeit der MSG-Messwerte von dem der Messungen zugrundeliegenden Kalibrationsfaktoren (G_c) genauer untersucht.

2.3.2 Analyse der Messdaten

Eine retrospektive Analyse von insgesamt 109 MSG-plethysmographischer Messungen ergab einen durchschnittlichen Kalibrationsfaktor von 0,82 V/mm, wobei G_c zwischen 0,36 und 1,33 V/mm schwankte. Da sich besonders bei ungenügender Vorspannung des Dehnungsstreifens niedrige Kalibrationsfaktoren ergeben, wurde ein Qualitätskriterium für „gute“ und „schlechte“ Kalibrationen definiert. Als Grenzwert wurde die 1,5-fache Standardabweichung der Verteilung der Kalibrationsfaktoren dieser 109 Messungen verwendet. Es ergab sich somit eine „gute“ Kalibration, wenn G_c zwischen 0,55 und 1,09 V/mm liegt. Außerhalb dieses Bereiches wurde eine Kalibration als „schlecht“ definiert (siehe Abbildung 15).

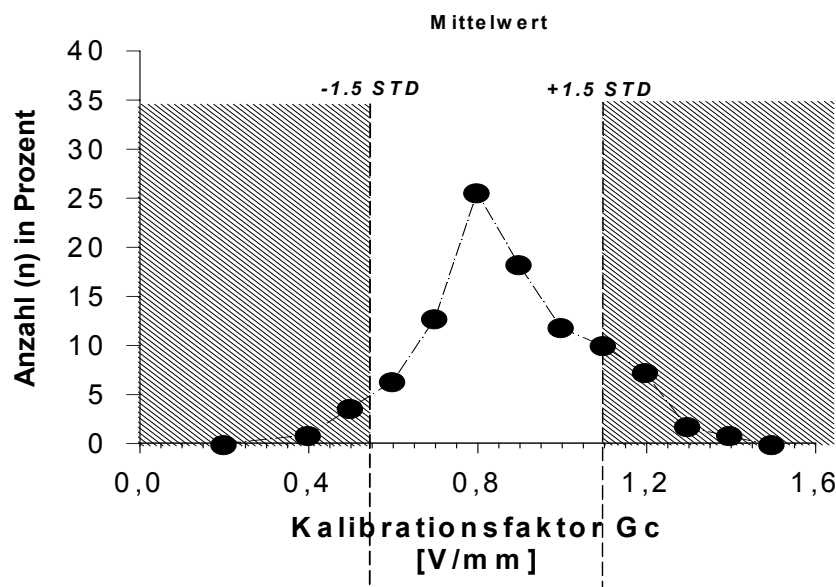


Abbildung 15 zeigt die Verteilung der Kalibrationsfaktoren von 109 Messungen mit MSG-Plethysmographen. Der Mittelwert, sowie die 1,5-fache Standardabweichung ist grafisch dargestellt. Die Kalibrationen sind nach G_c in „gut“ (zwischen 0,55 und 1,09 V/mm) und „schlecht“ ($G_c < 0,55$ oder $> 1,09$ V/mm; schraffierter Bereich) eingeteilt.

Das nicht-lineare Verhalten der Messstreifen ist besonders bei unzureichender Vorspannung ausgeprägt. Ein geringere Vorspannung des „gauges“ führt aber auch zu einem geringeren

Kalibrationsfaktor. Dadurch konnten mit Hilfe des Kalibrationsfaktors, Messungen mit ungenügender Vorspannung des Dehnungsmessstreifens identifizieren und eliminieren werden. Die Messwerte für FFK und P_{vi} wurden entsprechend dieser Einteilung gruppiert und zwischen MSG und filtrass verglichen. Die Mittelwerte (\pm SD) der Flüssigkeitsfiltrationskapazität und des isovolumetrischen venösen Drucks wurden berechnet und verglichen.

2.4 Vergleich zweier unterschiedlicher Messprotokolle

In Abhängigkeit von den verwendeten Druckprotokollen besteht eine Variabilität der angegebenen VKP-Normalwerte für die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) und des isovolumetrischen venösen Drucks (P_{vi}). Dabei haben Lundvall und Länne [80] etwa 10-fach höher FFK-Werte mit einem VKP-Protokoll mit sehr kleinen Druckschritten (3 mmHg) gemessen als unserer und andere Arbeitsgruppen. In der vorliegenden Arbeit wurden daher die FFK- und P_{vi} -Werte, die mit dem Protokoll von Gamble *et al.* [50] (10 mmHg Druckschritte) bzw. von Lundvall & Länne (3 mmHg) ermittelt wurden miteinander verglichen.

Die Untersuchungen wurden an 6 weiblichen und 11 männlichen jungen (Alter 20 bis 30 Jahre) gesunden Probanden durchgeführt. Nach korrekter Lagerung der Probanden, Anlegen der Druckmanschetten und filtrass Sensoren wurde während der gesamten Messung auch die Herzfrequenz (Hf), die Sauerstoffsättigung (SpO_2) des peripheren Blutes sowie der arterielle Blutdruck (NIBP) mittels eines Monitors (Siemens, C 8000, Siemens AG, München, Deutschland) überwacht und in 5-minütlichen Abständen notiert. Die Raumtemperatur wurde während der Untersuchung konstant zwischen 24 und 25 °C gehalten und zusammen mit der Hauttemperatur kontinuierlich gemessen.

2.4.1 Studienprotokoll

Die Flüssigkeitsfiltrationskapazität und der isovolumetrische venöse Druck wurden mittels VCP bestimmt, wobei die Probanden in zwei Gruppen unterteilt wurden.

Bei dem ersten, zehnköpfigen Probandenkollektiv (GRUPPE I; 6 weibliche Probanden, Alter 20 bis 30 Jahre) wurde zunächst ein Untersuchungsprotokoll mit 7 kumulativen 10 mmHg-Druckschritten von jeweils 4 Minuten Dauer angewendet (PRIMÄR₁₀), der Manschettendruck jedoch nach Erreichen der 70 mmHg nicht vollständig abgelassen sondern auf 30 mmHg abgesenkt. Nach Einstellung eines neuen Gleichgewichtszustandes wurden der Manschettendruck nochmals in 5 Druckschritte á 3 mmHg auf 45 mmHg erhöht (SEKUNDÄR₃). Abbildung 16 zeigt das Druckprotokoll der GRUPPE I. Für die Phase zwischen

den zwei Druckprotokollen wurde einen Manschettendruck von 30 mmHg gewählt, da Bezugnehmend auf bisherige Publikationen P_{vi} bei vergleichbar jungen gesunden Probanden etwa 15-20 mmHg beträgt [8,20,31,31,50,51]. Hiermit sollte sichergestellt werden, dass auch im zweiten Teil der Messung der isovolumetrische venöse Druck überschritten wurde und eine Flüssigkeitsfiltration beobachtet werden konnte. Eine Bestimmung der FFK ist nur dann zulässig, wenn mindestens bei 3 Druckschritten eine Nettofiltration beobachten wird [50,88].

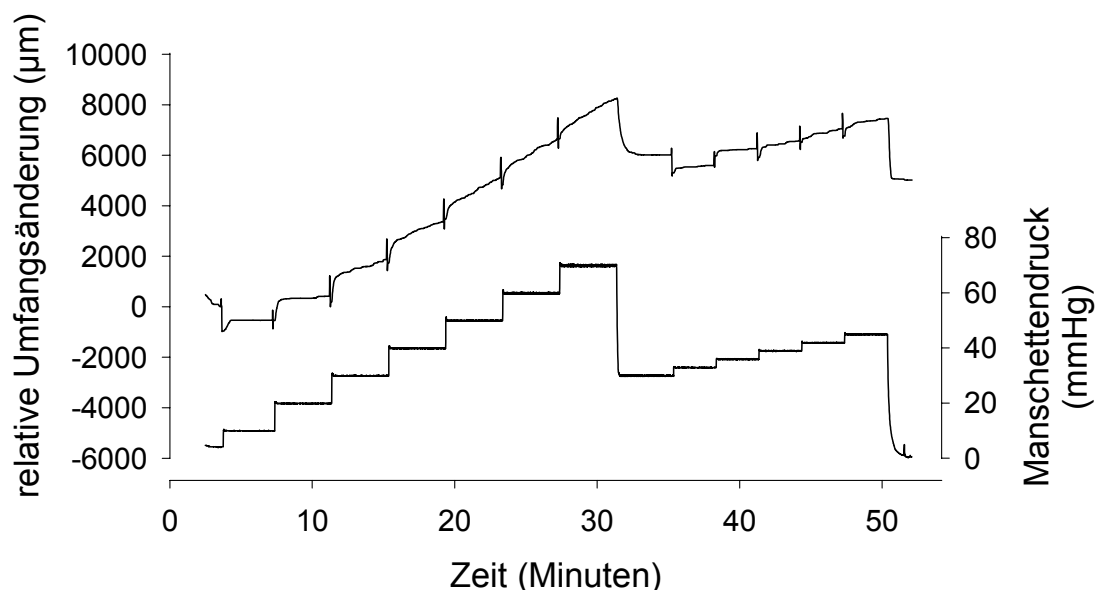


Abbildung 16 zeigt die Originalaufzeichnung einer Messung mit Filtrass in GRUPPE I. Es ist im zeitlichen Verlauf einer Untersuchung im unteren Teil der Grafik der Manschettendruck (mmHg), darüber die resultierende Umfangsänderung in μm abgebildet. Der Manschettendruck wurde in diesem Protokoll zunächst in 7 Schritten um jeweils 10 mmHg erhöht (PRIMÄR₁₀). Nach einer Äquilibrationsphase bei 30 mmHg wurde der Druck in 5 weiteren Schritten um je 3 auf 45 mmHg erhöht (SEKUNDÄR₃).

In der zweiten Gruppe (GRUPPE II; 7 männliche Probanden, Alter 21 bis 29 Jahre) wurde die Reihenfolge der verwendeten Druckprotokolle verändert und zuerst das 3 mmHg-Protokoll appliziert. Zu Beginn der Messung wurde der Kompressionsdruck in drei Schritten um jeweils 10 mmHg auf 30 mmHg erhöht. Hierdurch wurde sichergestellt, dass bei den nun folgenden fünf 3 mmHg-Druckschritten P_{vi} bereits überschritten war und genügend FF-Werte zur Bestimmung von FFK zur Verfügung standen (PRIMÄR₃). Nach Erreichen von 45 mmHg wurde der Manschettendruck wieder auf 30 mmHg abgesenkt und es folgte nach 4 Minuten Äquilibrationszeit vier kumulative 10 mmHg-Druckschritte (SEKUNDÄR₁₀). Das Untersuchungsprotokoll der GRUPPE II ist in Abbildung 17 gezeigt.

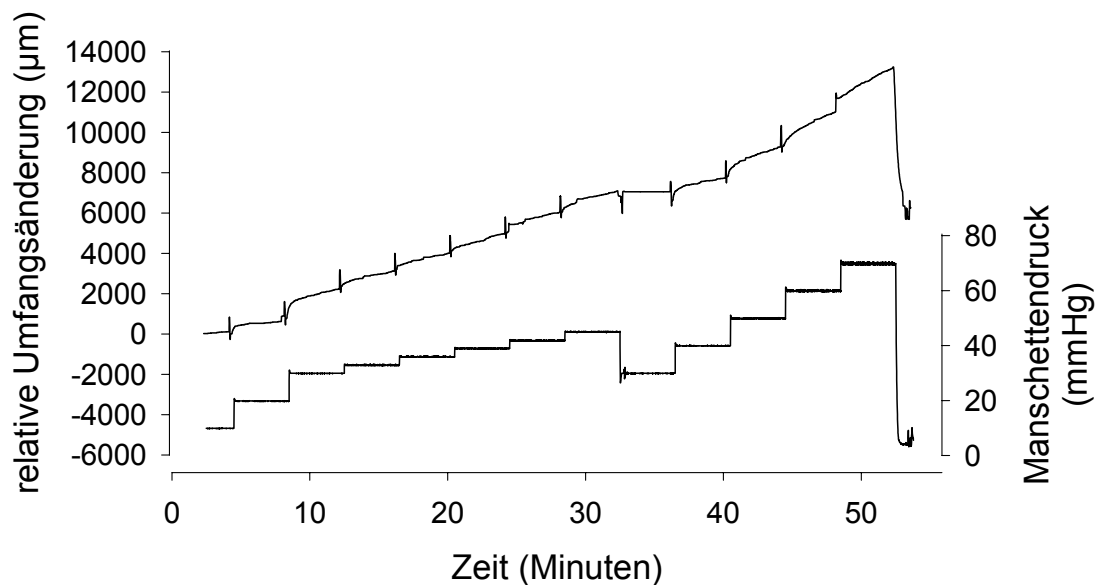


Abbildung 17. Originalaufzeichnung einer Messung mit filtrass in GRUPPE II. In dieser Versuchsreihe wurde zunächst der Manschettendruck in drei 10 mmHg-Schritten auf 30 mmHg erhöht (nicht für Filtrationsanalyse verwendet). In fünf Druckschritten á 3 mmHg wurden die Stauungsmanschetten weiter auf 45 mmHg aufgepumpt (PRIMÄR₃) bevor der Manschettendruck wieder auf 30 mmHg reduziert wurde. Es folgte ein 10 mmHg-Druckschrittprotokoll bis zu einem Manschettendruck von 70 mmHg (SEKUNDÄR₁₀).

Somit wurden die Auswirkungen der unterschiedlichen Untersuchungsprotokolle auf die Messergebnisse untersucht und intra- und interindividuelle Vergleiche vorgenommen.

2.4.2 Analyse der Daten

Für alle Daten wurde der Mittelwert und die Standardabweichung des Mittelwertes (SD) berechnet. FFK und P_{vi} wurden wie bereits beschrieben jeweils sowohl für das 3 mmHg- als auch für das 10 mmHg-Druckprotokoll bestimmt. Innerhalb der Gruppen wurden Messergebnisse aus dem ersten Teil der Untersuchungsprotokolle mit den VKP-Werte des zweiten Abschnitts des Druckprotokolls verglichen. Durch die umgekehrte Reihenfolge der zeitlichen Abfolge von 3 mmHg- und 10 mmHg-Untersuchungsprotokoll konnten auch zwischen GRUPPE I und II interindividuelle Vergleiche angestellt werden.

2.5 Statistische Analyse

Für alle Daten wurde der Mittelwert die Standardabweichung (SD) berechnet. Mit dem KOLMOGOROV-SMIRNOV-Test wurde überprüft, ob eine Normalverteilung vorlag. Gleiche Varianz der Daten wurde mit dem LEVENE-Median-Test festgestellt und falls diese Voraussetzungen erfüllt waren wurde der Mittelwert mit Hilfe des Student's „t“-Test verglichen. Bei nicht normalverteilten Werten wurde der MANN-WHITNEY-Sum-Rank-Test angewandt. Abhängigen Daten wurde entsprechend mit dem gepaarten Student's „t“-Test bzw. dem WILCOXON-Signed-Rank-Test verglichen.

Korrelationsanalysen wurden mit dem PEARSON-Product-Moment durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Alle statistischen Analysen erfolgten auf einem IBM kompatiblen Computer mit Hilfe von Sigma Stat (SPSS Inc. Chicago, US).

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der Kalibrationen

In diesen Versuchsreihen wurden die Qualität der Kalibration des MSG- und filtrass-Plethysmographen bezüglich Reproduzierbarkeit, Artefakte und Variabilität verglichen. Des weiteren wurden die physikalischen Eigenschaften der beiden Sensortypen im Hinblick auf Linearität und Variabilität bei standardisierter Dehnung am Modell und bei Probanden untersucht.

3.1.1 Kalibrationen am Modell

Als Maß für die Reproduzierbarkeit der Messungen wurde die Abweichung von zehn wiederholten Kalibrationen bestimmt. Der Spannungsänderung der ersten Referenzkalibration wurde definitionsgemäß einer 5000 μm Dehnung gleichgesetzt und die Abweichungen der neun folgenden Kalibrationsläufe errechnet. Die so bestimmte mittlere Standardabweichung bei 10 wiederholten Kalibrationen ergab 285 μm [53 – 824 μm] für den MSG-Sensor gegenüber nur 3,4 μm [2 – 25 μm] für filtrass [35].

Weitere Kalibrationsexperimente wurden in London durchgeführt, wobei unterschiedliche MSG-Messstreifenhalter und Dehnungsstreifen untersucht wurden. Zwei Dehnungsstreifen des Londoner Labors (LO-1 und LO-2) und ein Dehnungsstreifen aus München (MU) wurde mit den unterschiedlichen Messstreifenhaltern (siehe Abbildung 14) aus den jeweiligen Labors kombiniert. Es zeigten sich insgesamt im Vergleich zu Christ *et al.* [35] zwar geringere Abweichungen der wiederholten Kalibrationen von MSG, die mittleren Standardabweichungen (SD) lagen mit 20 bis 99 μm jedoch immer noch signifikant höher als bei der Kalibration von filtrass.

		Dehnungsstreifen		
		MU	LO-1	LO-2
Messstreifen-	<i>MU</i>	99 [16 - 144] μm	40 [14 - 160] μm	23 [14 - 39] μm
halter	<i>LO</i>	35 [8 - 67] μm	20 [9 - 28] μm	--

Tabelle 1 zeigt den Mittelwert [Minimum - Maximum] der Standardabweichungen wiederholter Kalibrationen an einer Modellextremität in μm . Es wurden hierbei unterschiedliche Dehnungsstreifen sowie Messstreifenhalter unserer Arbeitsgruppe (Mu) und des Londoner Labors (Lo-1 und Lo-2) verwendet.

Die große Schwankung der Reproduzierbarkeit ergab sich durch die Verwendung unterschiedlicher Komponentenkombinationen. Bei fünf Versuchen wurden jeweils die

Dehnungsstreifen in den zwei unterschiedlichen Messstreifenhalter ausgetauscht. Die errechneten mittleren Standardabweichungen [Minimum - Maximum] der unterschiedlichen Kombinationen sind in Tabelle 1 dargestellt.

3.1.2 *In vivo* Kalibrationen

Die Kalibrationsexperimente wurden bei sieben jungen gesunden Probanden (2 weibliche; Alter 20 bis 24 Jahre) wiederholt. Jeweils ein filtrass- und ein MSG-Sensor wurden an den Unterschenkeln angebracht und beide System nacheinander kalibriert.

Auch hier zeigte sich, dass das Kalibrationssignal des MSG-Sensors nicht linear verlief, sondern einem exponentiellen Muster folgte (Abbildung 18). Die mittleren intraindividuellen Standardabweichungen waren *in vivo* bei filtrass ebenfalls niedriger. So reichten sie bei der Kalibration der MSG-Dehnungsstreifen von 37 bis 251 μm (Mittelwert 132 μm), betrugen für filtrass 29 bis 109 μm (Mittelwert 56 μm). Dieser Unterschied war hoch signifikant ($p < 0,001$). In Abbildung 18 sind die Unterschiede der Kalibrationssignale anhand einer beispielhaften Messung graphisch dargestellt.

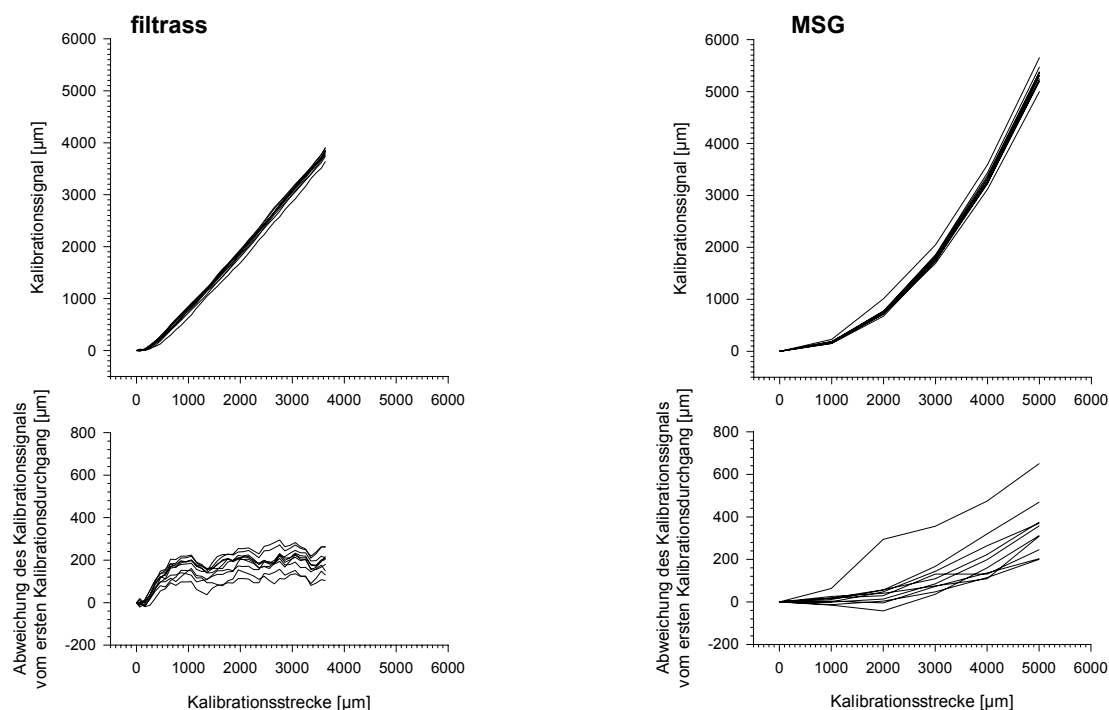


Abbildung 18 zeigt zwei repräsentative Beispiele aus der Messserie der Kalibrationsversuche am Probandenbein. Auf der linken Seite sind die Kalibrationen mit filtrass dargestellt, in den rechten Graphen wurden die Ergebnisse von wiederholten Kalibrationen mit MSG zusammengefasst. In den oberen zwei Abbildungen wurden die Messsignale der beiden Sensoren gegen die in der Kalibration definierte Dehnung aufgetragen. filtrass zeigte hierbei über den gesamten Bereich einen linearen Verlauf, wohingegen bei MSG die Signalantwort

auf die 5000 μm Dehnung nicht linear verlief. Die mittlere Standardabweichung [Minimum - Maximum] war für filtrass 61,2 μm [42,2 - 82,9 μm] und für MSG 138,6 μm [83,2 - 245,9 μm] .

3.2 Vergleich der Messwerte von MSG und filtrass

Während der gesamten Untersuchungsdauer blieb die von filtrass gemessene Mischtemperatur zwischen Hautoberfläche und Umgebungstemperatur unverändert. Sie betrug $28,6 \pm 1,1$ °C zu Beginn und $28,3 \pm 1,0$ °C am Ende der Messung. Aufgrund von Bewegungsartefakten durch unwillkürliche Bewegungen der Probanden konnten 22 der insgesamt 116 Messungen nicht ausgewertet werden.

3.2.1 FFK- und P_{vi} -Werte ohne Gruppierung der Daten

Bei 49 auswertbaren Messungen von 29 Probanden ergab sich für den MSG-Plethysmographen ein mittlerer (\pm SD) P_{vi} von $21,2 \pm 8,1$ mmHg, welcher sich signifikant von den filtrass-Messwerten ($P_{vi} = 15,1 \pm 7,1$ mmHg) unterschied ($p < 0,001$). Auch für die Flüssigkeitsfiltrationskapazität wurden mit MSG signifikante ($p < 0,001$) höhere Werte gemessen. Es wurden mit MSG FFK-Werte von $4,6 \pm 2,0$ FFKU, mit filtrass von $3,1 \pm 0,8$ FFKU errechnet (Abbildung 19). Zu beachten ist hierbei vor allem bei FFK die wesentlich höhere Standardabweichung der mit MSG erhaltenen Messwerte.

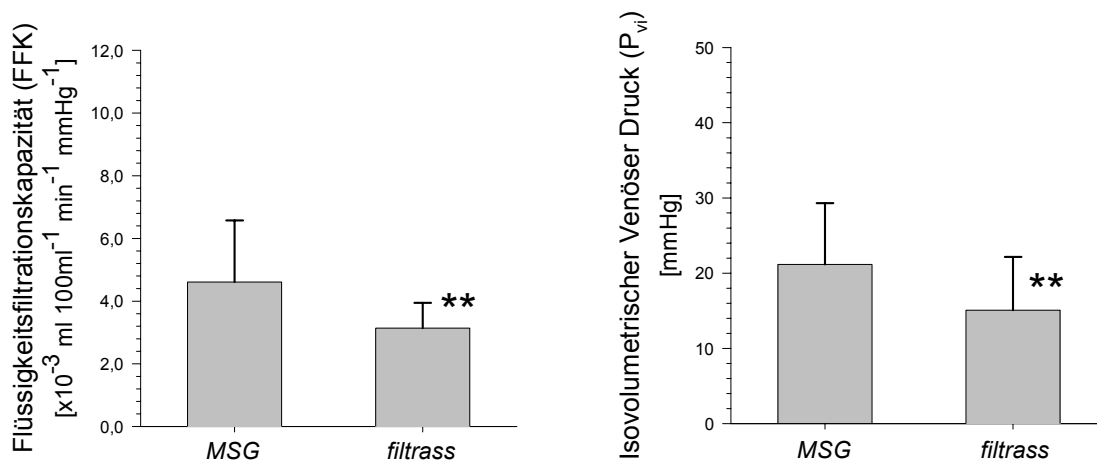


Abbildung 19 zeigt ein Säulendiagramm der mit dem MSG-Plethysmographen und filtrass gemessenen FFK- und P_{vi} -Werte. Es sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte dargestellt. Es wird hierbei deutlich, dass sowohl FFK (links) als auch P_{vi} (rechts) mit MSG im Vergleich zu filtrass signifikant höher gemessen wird (** $p < 0,001$).

3.2.2 Daten gruppiert nach dem MSG-Kalibrationsfaktor (G_c)

Die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Ergebnisse der Kalibrationsuntersuchungen, insbesondere die Nicht-Linearität des MSG-Signales bei gleichförmiger Dehnung hatten gezeigt, dass eine differenzierte Betrachtung der MSG-Messergebnisse bezüglich des zugrundeliegenden Kalibrationsfaktors (G_c) notwendig ist, da bei niedrigem G_c die Nicht-Linearität ausgeprägter ist.

Bei genauerer Betrachtung des Kalibrationssignales der MSG-Messungen wurde bei 21 MSG-Messungen an 16 Probanden ein „guter“ Kalibrationsfaktor zwischen 0,55 und 1,09 gefunden, 28 Kalibrationsfaktoren lagen bei 20 Probanden außerhalb dieses Bereichs. Die Daten für FFK und P_{vi} wurden daraufhin entsprechend gruppiert.

Die FFK-Werte der MSG-Messungen mit „gutem“ Kalibrationsfaktor waren $3,3 \pm 0,8$ FFKU. Dies unterschied sich nicht signifikant von den filtrass-Werten der entsprechenden Extremitäten (FFK = $3,0 \pm 0,7$ FFKU). Auch der P_{vi} wurde bei „guter“ MSG-Kalibration von den beiden Plethysmographen nicht unterschiedlich gemessen. Es wurden mit MSG P_{vi} - Werte von $18,5 \pm 7,1$ mmHg und mit filtrass von $15,9 \pm 8,4$ mmHg gefunden.

In der Gruppe der Messwerte mit MSG-Kalibrationfaktoren $< 0,55$ oder $> 1,09$ ergaben sich hingegen sowohl bei der Berechnung der FFK als auch des P_{vi} Unterschiede. Mit MSG wurde die FFK mit $5,6 \pm 2,0$ FFKU signifikant ($p < 0,001$) höher als mit filtrass gemessen (FFK = $3,3 \pm 0,9$ FFKU) und auch der P_{vi} wurde mit dem MSG-Plethysmographen höher als mit filtrass berechnet (MSG: $23,1 \pm 8,4$ mmHg; filtrass: $14,4 \pm 6,9$ mmHg; $p < 0,001$; „WILCOXON-Signed-Rank“-Test). Die einzelnen Messwerte, sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen sind in *Abbildung 20* graphisch dargestellt.

Für filtrass ergaben sich zwischen den beiden Gruppen weder für die FFK noch für P_{vi} signifikante Unterschiede. Bei den mittels MSG-Plethysmographen bestimmten Parametern wurden bei „schlechter“ Kalibration sowohl FFK als auch P_{vi} signifikant höher gemessen.

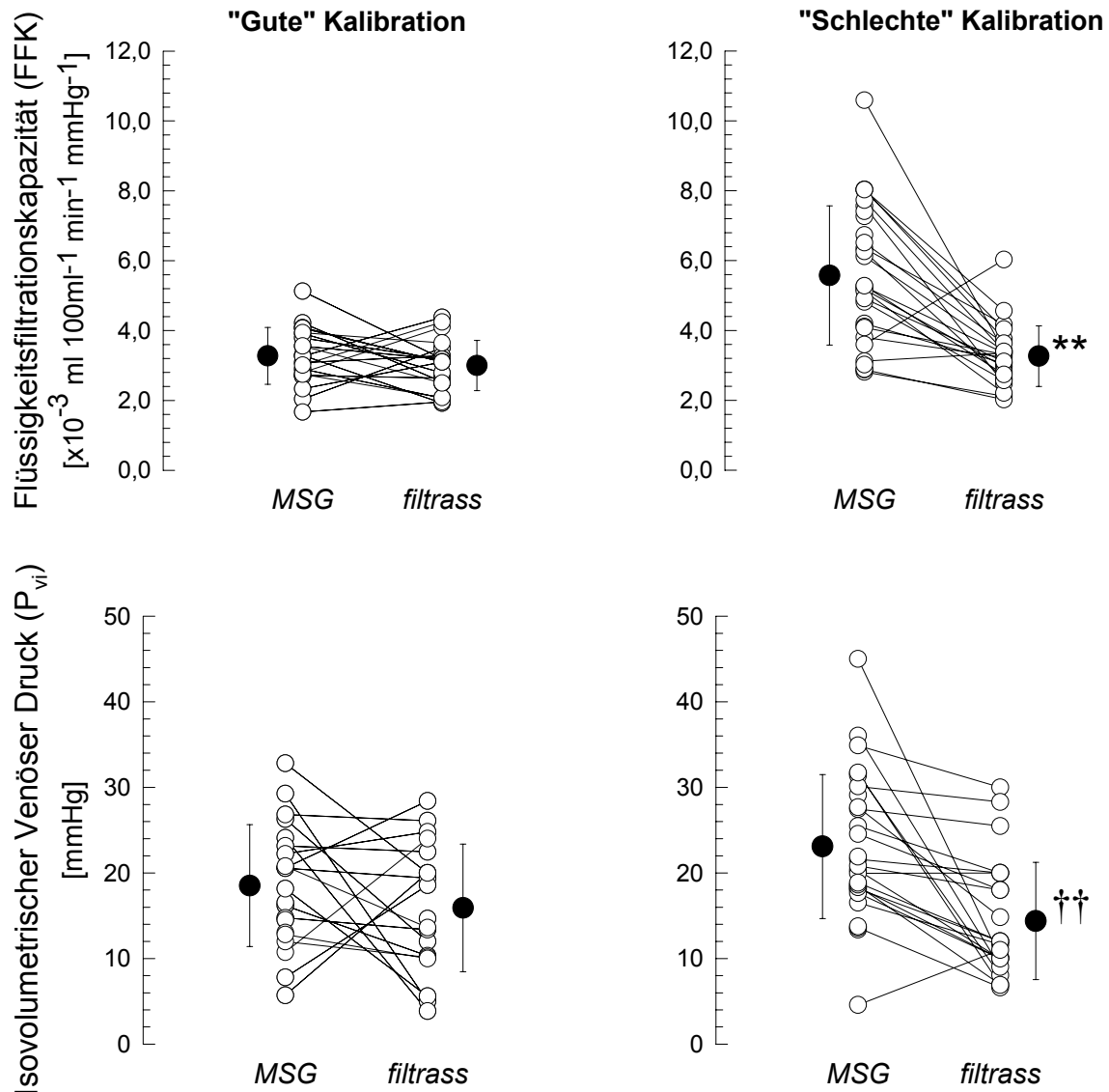


Abbildung 20 zeigt die Ergebnisse der Vergleichsmessungen mit dem MSG-Plethysmographen und *filtrass*. Es sind sowohl die individuellen Einzelwerte als auch der jeweilige Mittelwert \pm SD dargestellt. Im oberen Teil der Abbildung ist auf der linken Seite zu sehen, dass sich die FFK-Werte in der Untergruppe der Messwerte mit MSG-Kalibrationsfaktoren $\geq 0,55$ nicht unterscheiden, MSG aber, wie rechts gezeigt, signifikant (** $p < 0,001$; Student's „t“-Test) höhere Werte misst wenn Gc kleiner als 0,55 ist. Die Betrachtung der Messwerte für den isovolumetrischen venösen Druck zeigt ein ähnliches Bild (unterer Teil), wobei die Werte hierbei nicht normal verteilt waren und daher der „WILCOXON Signed Rank“ Test (†† $p < 0,001$) zur statistischen Auswertung Verwendung fand.

3.3 Auswirkung unterschiedlicher Druckprotokolle

Um die in der Literatur beschriebene große Variabilität der Normalwerte der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) und des isovolumetrischen venösen Drucks (P_{vi}) zu

klären wurden Messungen mit zwei unterschiedlichen Druckprotokollen durchgeführt. Hierzu verglichen wir FFK- und P_{vi} -Werte von Messungen mit 10 und 3 mmHg-Druckschritten.

Weder die Herzfrequenz noch die Sauerstoffsättigung der Probanden änderten sich signifikant während den unterschiedlichen Druckprotokollen. Auch konnte keine Veränderung der Haut- oder Umgebungstemperatur festgestellt werden. Es kam jedoch zu einem signifikanten Anstieg des mittleren arteriellen Drucks von $84,5 \pm 3,7$ mmHg während des ersten Teiles der Messung auf $87,4 \pm 3,9$ mmHg im zweiten Teil ($p < 0,05$).

Die durchschnittliche Untersuchungsdauer des ersten Teils der Messung betrug $27,3 \pm 1,3$ Minuten (PRIMÄR₁₀) und $28,7 \pm 1,3$ Minuten (PRIMÄR₃). Das jeweils folgende 3 mmHg- bzw., 10 mmHg-Druckprotokoll dauerte $14,4 \pm 1,1$ bzw. $16,6 \pm 0,7$ Minuten. Es bestand also in beiden Gruppen eine circa 30-minütige venöse Stauung, bevor der zweite Teil der Untersuchung folgte (siehe Abbildung 16 und Abbildung 17).

3.3.1 Veränderungen der FFK

Im interindividuellen Vergleich unterschied sich die mittlere (\pm SD) Flüssigkeitsfiltrationskapazität im ersten Teil der Untersuchung nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Es ergaben sich Werte von $3,0 \pm 0,8$ FFKU mit dem 10 mmHg-Protokoll und $3,0 \pm 0,5$ FFKU mit den 3 mmHg Druckschritten. Auch nach der intermittierenden Druckreduktion der Manschetten auf 30 mmHg wurde FFK mit den verschiedenen Untersuchungsprotokollen nicht signifikant unterschiedlich gemessen (SEKUNDÄR₃: $3,9 \pm 1,3$ FFKU und SEKUNDÄR₁₀: $3,7 \pm 0,5$ FFKU).

Im jeweils zweiten Teil der Messung, nach vorübergehender Reduktion des Manschettendrucks, wurde FFK intraindividuell jedoch signifikant ($p < 0,05$; Student's „t“-Test für gepaarte Werte) höher gemessen. Diese Veränderung war jedoch unabhängig von der Größe der verwendeten Druckschritte (Abbildung 21).

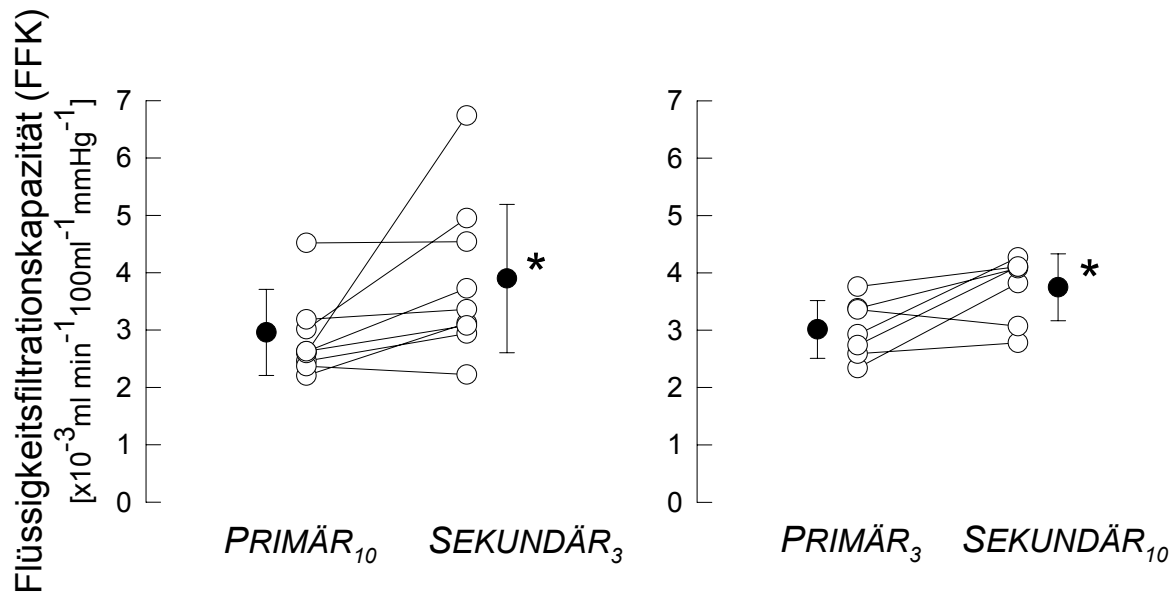


Abbildung 21 Alle individuellen FFK-Werte, sowie die Mittelwerte \pm SD der Messungen sind angegeben. Es fanden sich in beiden Gruppen jeweils im zweiten Teil der Untersuchung nach 30-minütiger venöser Stauung signifikant höhere Werte (* $p<0,05$).

Die Veränderung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität war also auf die Reihenfolge des Druckprotokolls und nicht auf die Größe der verwendeten Druckschritte zurückzuführen.

3.3.2 Veränderungen des isovolumetrischen venösen Drucks

Auch für den isovolumetrischen venösen Druck zeigte sich kein Einfluss der Druckschrittgröße, jedoch wurde hier ebenfalls eine signifikante Veränderung der Messwerte im zweiten Teil der Untersuchung beobachtet.

Die mit beiden Protokollen errechneten P_{vi} -Werte waren mit $9,7 \pm 4,9$ mmHg (10 mmHg Protokoll) und $14,5 \pm 4,3$ mmHg (3 mmHg) während des ersten Teils der Messung nicht signifikant unterschiedlich. Es wurden nach der erneuten Äquilibration bei 30 mmHg jedoch mit beiden Protokollen signifikant ($p<0,001$; Student's „t“-Test für gepaarte Werte) höhere P_{vi} -Werte gemessen, die bei dem SEKUNDÄR₃-Protokoll $28,5 \pm 5,2$ mmHg und bei dem 10 mmHg-Protokoll (SEKUNDÄR₁₀) $23,6 \pm 4,9$ mmHg betrugen. Es ergab sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 22).

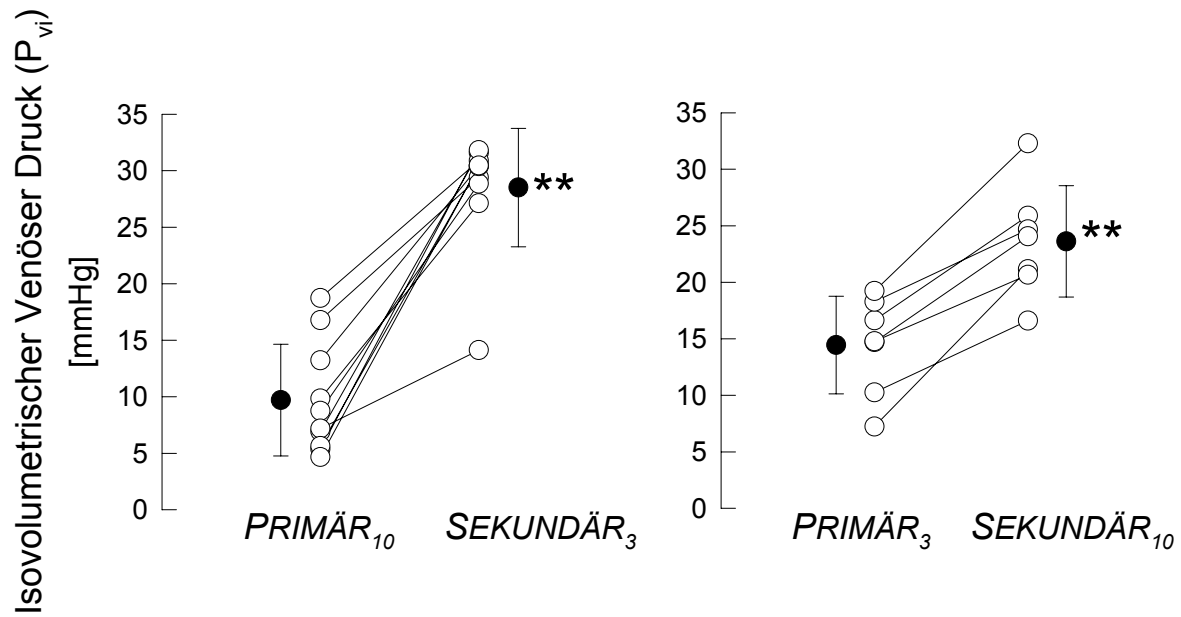


Abbildung 22 zeigt alle gemessenen P_{vi} -Werte, deren Mittelwert und SD. Auch hier ergaben sich eine signifikante Zunahme nach 30-minütiger venöser Stauung (** $p < 0,001$).

4 Diskussion

4.1 Anwenderfreundlichkeit beider Plethysmographen

Bei der Diagnostik von Erkrankungen des venösen Gefäßsystems und Messungen des arteriellen Blutflusses ist die Plethysmographie eine etablierte klinische Untersuchungsmethode. Die vielversprechenden Forschungsergebnisse bei der Bestimmung von Veränderungen der Gefäßpermeabilitätsmessungen ermöglichen zudem den Einsatz der Plethysmographie bei Krankheitsbildern wie Diabetes, unterschiedlichen Schockformen und dem Ischämie-Reperfusionsschaden. Um eine breitere Nutzung der Methode zu erzielen, muss die geringe Anwenderfreundlichkeit und der große Zeitaufwand bei der Durchführung der bisher zur Anwendung gekommenen Technologien verbessert werden.

4.1.1 Größe und Mobilität der Plethysmographen

Gerade bei medizinischen Fragestellungen treten bezüglich der räumlichen Gegebenheiten bei klinischen Untersuchungen häufig problematische Situationen auf. Plethysmographische Messungen bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation [32] oder im Bereich der Operationssäle [19] setzen eine hohe Mobilität des Gerätes voraus. Auch sind in diesen Situationen große Gerätschaften schwer einzusetzen und können sogar die Durchführung von manchen Untersuchungen unmöglich machen. Besondere Fragestellungen in der angewandten Physiologie können ähnliche Anforderungen an die Untersuchungsmethoden stellen, da beengte räumliche Umstände vorherrschen [8,20].

Daher wurde bei der Entwicklung von filtrass 2001 auf eine vollständige Integration aller Elemente des Plethysmographen, hierbei vor allem des Druckmoduls, in ein Gerät Wert gelegt. Eine große Mobilität und kleine Maße des Gerätes blieben dabei als Prämisse bestehen.

Der herkömmliche MSG-Plethysmograph bestand wie bereits im Methoden-Teil beschrieben aus einem „Drucksignalumwandler“, einem Computer samt Tastatur und Monitor, sowie dem Regulationselement für die Druckmanschetten. Je nach örtlicher Gegebenheiten konnte Druckluft über das krankenhauseigene Druckluftsystem oder einen Kompressor zugeführt werden. All dies wurde auf einem fahrbaren Turm installiert, der die Maße 60 x 100 x 120 cm hatte.

filtrass 2001 erzielt durch die Integration aller dieser Elemente die Außenmaße von 20 x 30 x 40 cm. Die Einheit ist unabhängig von einer externen Druckluftzufuhr und benötigt lediglich einen Stromanschluss. filtrass hat sich bereits bei vielen unterschiedlichen Studien durch seine

Mobilität und Anwenderfreundlichkeit bewährt [8,9,11,19,27]. So konnten bereits mit diesem Gerät Untersuchungen während simulierten Flügen in einer Unterdruckkammer [20] durchgeführt werden. filtrass kam auch bei Untersuchungen zur Höhenkrankheit in einer alpinen Berghütte auf 3200 Metern Höhe zum Einsatz [8].

4.1.2 Dehnungsmessstreifen versus filtrass-Sensor

Sowohl bei jeder einzelnen plethysmographischen Messung, als auch in der Langzeitanwendung zeigten sich deutliche Vorteile des quecksilberfreien Plethysmographen gegenüber der MSG-Technik.

Bereits in der Einleitung wurde auf die Problematik im Umgang mit Quecksilber hingewiesen. Neben sicherheitstechnischer Schwierigkeiten bei der Herstellung der quecksilbergefüllten Silikonschläuche (Wasserfalle für das flüssige Quecksilber, Dampf-abzug, Entsorgung), muss bei der Anfertigung der MSG-Dehnungsmessstreifen besonders auf eine Kontamination der Quecksilbersäule mit Wasser- und Luftblasen geachtet werden. Selbst wenn, wie bei den unterschiedlichen Herstellern für kommerziell erwerbliche Plethysmographen, die Dehnungsmessstreifen als Zubehör fertig zu beziehen sind, bleibt die begrenzte Lebensdauer der Dehnungsmessstreifen als limitierender Faktor bei der täglichen Anwendung bestehen. Teilweise wird erst während der Messungen die Auswirkungen dieser Fehlerquellen z.B. oxidativen Vorgänge, bemerkt.

Die quecksilberfreie Technik, die bei filtrass zum Einsatz kommt, zeigt hier Vorteile. Der Sensor ist wartungsfrei, und es traten bisher nach nunmehr zweieinhalbjährigen Einsatz von 3 Geräten in unserer Arbeitsgruppe keine Probleme auf.

Besonders bei den vergleichenden Messungen mit MSG und filtrass wurden die Vorteile in der Handhabung der filtrass-Sensoren gegenüber den MSG-Dehnungsmessstreifen deutlich. Das umständliche Einfädeln des Silikonschlauches in das Führungsband, ein Verrutschen des Dehnungsmessstreifens vor dessen Fixierung durch Klebestreifen und das Vorspannen des Systems erwies sich als zeitaufwendig und verzögerte nicht selten den gesamten Untersuchungsvorgang. Die Variabilität der Vorspannung des Dehnungsmessstreifens stellte hierbei ein besonderes Problem dar.

Die vorgefertigten Mäander mit Transmissionsdrähten bei filtrass erlauben die rasche Wahl eines dem Grundumfang der zu untersuchenden Extremität entsprechenden Sensors. Der Mäander fixiert den Sensor auf der Extremität, ohne starken Druck auf das Gewebe auszuüben, und reduziert zudem die Reibungsfläche des Transmissionsdrahtes. Zusammen

mit der menügesteuerten Vorspannung der Messeinheit ist dadurch die Bedienerfreundlichkeit erheblich verbessert worden.

Auch bei der Kalibration der Systeme hat die Automatisierung der Vorgänge neben den bereits beschriebenen Verbesserungen der Reproduzierbarkeit die Anwendung für den Untersucher wesentlich vereinfacht. Durch die berührungsfreie Kalibration wird außerdem vermieden, dass der Sensor nach dem Anlegen und Vorspannen durch Manipulationen verrutscht wird.

Die noch ausstehenden Weiterentwicklungen des filtrass-Sensors, die es in Zukunft ermöglichen werden, dass sogar der Ausgangsumfang der Extremität automatisch gemessen wird und sich das System selbständig vorspannt, werden die Bedienung des neuen Plethysmographen wohl weiter vereinfachen und den für die Untersuchung notwendigen Zeitaufwand verringern.

4.1.3 Messung und Analyse

Das Messprinzip sowie die Analyseschritte wurden bei filtrass zunächst von der herkömmlichen MSG-Technologie übernommen, wobei auch die Voraussetzungen für eine weitere Automatisierung geschaffen wurden.

Zunächst erlaubt die Integration der Manschettendruckregulation in die Software des Systems eine Menüsteuerung der applizierten Druckschritte. Häufig verwendete Druckprotokolle können gespeichert und jederzeit wieder abgerufen werden. Während der eigentlichen Messung sind alle relevanten Daten auf dem Display einsehbar, eine Modifikation des Untersuchungsprotokolls ist menügesteuert von derselben Oberfläche aus möglich.

Bei der „off-line“-Analyse der Messsignale wurde für die Berechnung der Permeabilitätsparameter prinzipiell die von Gamble und Mitarbeiter beschriebenen Algorithmen verwendet [50]. Durch die höheren Rechenleistungen heutiger Computer konnte die Analyse der einzelnen Volumenänderungen nach Druckänderung jedoch weiter automatisiert und standardisiert werden.

4.2 Fehlerquellen und Limitationen der Plethysmographen

4.2.1 Einfluss der Temperatur

Änderung der Umgebungs- und Hauttemperatur haben einen wesentlichen Effekt auf die Hautdurchblutung, die die Messung mikrozirkulatorischer Parameter nachhaltig beeinflusst [76]. Es ist daher generell bei plethysmographischen Untersuchungen auf eine konstante Raumtemperatur zu achten und ein Auskühlen der Probanden / Patienten zu verhindern. Bei

filtrass wurde daher ein Thermometer in die Konstruktion des Sensors integriert, das einen Mischwert aus Umgebungstemperatur und der Temperatur der Hautoberfläche misst und während der gesamten Messung sowohl graphisch dargestellt als auch in Absolutwerten angibt. Bei raschen Temperaturschwankungen $> 1^{\circ}\text{C}$ pro Minute erscheint ein Warnhinweis für den Untersucher.

Sowohl die Hauttemperatur als auch die Temperatur der Umgebungsluft stellen insbesondere bei plethysmographischen Messungen mit quecksilberhaltigen Systemen Fehlerquellen dar [119]. Erhöht sich die Temperatur der Quecksilbersäule im Dehnungsmessstreifen durch äußere Einflüsse, so verringert sich der elektrische Widerstand. In dem von unserer Arbeitsgruppe verwendeten MSG-Plethysmographen ist daher eine Kupferspule integriert, die sowohl mit der Hautoberfläche als auch mit der Umgebungsluft in Verbindung steht und die elektro-physikalischen Veränderungen von Temperaturschwankungen teilweise kompensiert [119]. Die Induktionsmessmethode des filtrass-Sensors ist hingegen gänzlich unabhängig von der Temperatur. Ein Kompensationsmechanismus ist daher nicht nötig.

4.2.2 Druck der Sensoren auf das Gewebe

Sowohl bei Messungen mit dem MSG- als auch filtrass-Plethysmographen liegen die Dehnungssensoren direkt der Haut auf und üben Druck auf das Gewebe aus. Die zirkuläre Anordnung der Dehnungsmessstreifen beider Systeme überträgt zudem Kraft auf die zu untersuchende Extremität. Durch eine möglichst leichte Bauweise der Sensoren und die großflächige Verteilung des Auflagedrucks wird bei beiden Plethysmographen der Druck auf das Gewebe möglichst gering gehalten.

Die Gewebecompliance spielt bei der Fragestellung inwieweit die Volumenänderung der untersuchten Extremität vom Plethysmographen korrekt erfasst werden kann, eine entscheidende Rolle. Eine hohe Compliance führt zu einem Eindringen des Dehnungsmessstreifens und somit zu einem falsch niedrigen Wert der Volumenänderung. Besonders bei weichem, ödematösen Gewebe kann dies schon zu Beginn der Untersuchung zu Problemen führen. So haben Messungen bei Patienten mit Lymphödem bereits bei der Kalibration von filtrass gezeigt, dass eine Umfangsänderung vom Sensor teilweise nicht, oder nur verzögert registriert werden konnte, da es zunächst zu einem leichten Eindringen des Sensors in das weiche Gewebe kommt. Diese Problematik betrifft alle Plethysmographen mit direktem Kontakt zu Haut. Die automatisierte Kalibration von filtrass und die grafische Auswertung der Kalibration ermöglicht jedoch eine Abschätzung dieses Messfehlers und Beurteilung der Compliance des untersuchten Gewebes.

Bisher sind nur wenige Untersuchungsergebnisse zum Thema der Compliance unterschiedlicher Gewebearten des Menschen publiziert. Kirsch *et al.* untersuchten mit einem Miniatur-Plethysmographen die Gewebekompressibilität an verschiedenen Stellen des menschlichen Körpers und fanden im Bereich der *Tibia* eine Compliance zwischen 0,68 und 0,54 ml 100 ml⁻¹ mmHg⁻¹ nach 2-minütiger Druckapplikation [70].

Während des Untersuchungsprotokolls der Permeabilitätsmessung kommt es zum vermehrten Austritt von Flüssigkeit aus dem intravaskulären Raum in das Interstitium. Hierdurch steigt der Wassergehalt des Gewebes an. Gleichzeitig nehmen der Umfang und das Volumen der untersuchten Extremität zu. Der zirkulär angebrachte Dehnungsmessstreifen übt also im Laufe der Messung mehr Druck auf die Extremität aus und stößt hierbei auf immer weicher werdendes Gewebe. Bei den Messungen konnte daher regelmäßig ein leichter Abdruck des MSG-Messstreifenhalters und filtrass-Sensors in der Hautoberfläche beobachtet werden.

Bisher üben lediglich die optoelektrischen Plethysmographen keinen Druck auf das zu untersuchende Gewebe aus. Die Messgenauigkeit dieser Geräte ist gegenwärtig jedoch um ein Vielfaches geringer als bei den in dieser Arbeit verwendeten Plethysmographen.

4.2.3 Reibungskräfte bei der Messung mit Plethysmographen

Bei beiden Plethysmographen sind innerhalb der Dehnungsmessstreifen zunächst Reibungskräfte zu überwinden bevor die Volumenänderung der Extremität in ein elektrisches Messsignal umgewandelt werden kann.

Im MSG-Messstreifen treten diese vor allem zwischen dem Gummischlauch und dem Seidenband, das als Auflagefläche auf der Extremität dient auf und werden durch die Verwendung von Silikonöl möglichst gering gehalten.

Die verwendete Technik zur Messung von Umfangsänderungen mit filtrass besitzt eine neue mögliche Fehlerquelle bei plethysmographischen Messungen. Eine Volumenzunahme kann vom filtrass-Sensor erst dann registriert werden, wenn die Position der Wegnehmerplatte verändert wird. Dies setzt voraus, dass zunächst die zwischen Transmissionsdraht und Transmitter bestehenden Haftreibungskräfte überwunden werden. Sobald der Transmissionsdraht jedoch gleitet, wird die Umfangsänderung der Extremität korrekt bestimmt.

Aus diesen Überlegungen geht hervor, dass die Reibungskräfte im System möglichst gering zu halten sind. Dies wird zum einen durch die Reduktion der Auflagefläche des Transmissionsdrahtes bewerkstelligt, indem hierbei eine mäanderförmige Auflage realisiert wurde. Zum anderen minimieren die verwendeten Materialien sowie der Einsatz von

Silikonöl als Gleitmittel die auftretenden Haft- und Gleitreibungskräfte. Durch die bereits beschriebene Integration der Kalibrationskurven in die Berechnungen der Volumenänderungen ist es gelungen, die dennoch auftretenden Reibungskräfte in der Bestimmung der Messparameter zu berücksichtigen. Treten zu große Reibungskräfte auf (durch z.B. Verunreinigungen des Mäanders oder Haare), so wird der Anwender bereits während der Kalibration darauf hingewiesen, dass eine größere zeitliche Verzögerung der Wegnehmerantwort auf die Weggeberaktion gemessen wird. Beträgt diese mehr als 500 ms, so wird die Kalibration als ungültig gewertet, und eine Messung ist nicht möglich. Durch Ölen des Transmissionsdrahtes, Reinigen des Mäanders oder aber Wechsel des Transmitters wird in der Regel das bestehende Problem behoben und eine zuverlässige Datenerhebung möglich.

4.3 Qualität der Kalibrationen (Vergleichsexperimente)

Mit MSG-Plethysmographen wird die eigentliche Umfangsänderung der Extremität nicht direkt als Längenänderung des Dehnungsmessstreifens bestimmt, sondern die Änderung des systeminhärenten elektrischen Widerstandes verrechnet. Hierbei ist eine Überprüfung der Beziehung zwischen Widerstands- und Längenänderung durch eine Kalibration ein wichtige Voraussetzung. Eine hohe Reproduzierbarkeit dieser Kalibrationsvorgänge ist die Grundlage für die Zuverlässigkeit der Methode [50].

4.3.1 Reproduzierbarkeit wiederholter Kalibrationen

Die Untersuchungen von wiederholten Kalibrationen hat gezeigt, dass die Variabilität der Messsignale des MSG-Plethysmographen größer war als die Abweichungen des filtrass-Sensors. Sowohl die Versuche am Modellbein, also auch die *in vivo* Kalibrationen zeigten für filtrass eine bessere Reproduzierbarkeit der Kalibration.

Ein Grund hierfür ist das manuelle Verfahren der induzierten Längenänderung des MSG-Plethysmographen. Die Mikrometerschraube der Messstreifenhalters ermöglichte zwar eine präzise Dehnung des Messstreifens um jeweils 1000 μm , die Manipulation führt jedoch leicht zu einer geringen Dislokation des Sensors und somit zu einer ungenauen Spannung.

Auch müssen die Reibungskräfte, die zwischen Silikonschlauch und Unterlage entstehen, berücksichtigt werden. Diese spielen sowohl bei der Dehnung während der eigentlichen Kalibration, als auch während der Rückstellung des Dehnungsmessstreifens in die Ausgangsposition vor erneuter Kalibration eine Rolle. So wird nach Entspannung des MSG-Messstreifens am Ende der Kalibration keinesfalls das Ausgangsmesssignal vor der

jeweiligen Kalibrationsdehnung erreicht (siehe Abbildung 8). Dies ist neben den Reibungskräften auch darauf zurückzuführen, dass der Silikonschlauch nicht als physikalisch ideale Feder betrachtet werden darf.

Die Problematik der Reibung muss auch bei der Kalibration von filtrass nochmals erwähnt werden, da diese bei Messungen ebenfalls als Fehlerquelle in Betracht kommt. Der Transmissionsdraht überträgt im Sensorsystem von filtrass die Umfangsänderung mechanisch auf den Wegnehmer, der als eigentliche Messeinheit zu betrachten ist. Hierbei treten vornehmlich an zwei Stellen Reibungskräfte auf: im Wegnehmer selbst und an der Auflagefläche des Transmissionsdrahtes auf dem Mäander. An beiden Punkten wird versucht, die auftretenden Kräfte mittels Gleitmittel zu minimieren.

4.3.2 Linearität der VKP-Messungen

Da nach erfolgter Kalibration des MSG-Plethysmographen in die weitere Berechnung der Umfangsänderung nur der Kalibrationsfaktor – also die Steigung des Kalibrationssignales – eingeht, wird verständlich, dass ein lineares Verhältnis von Dehnung und Widerstandsänderung vorausgesetzt werden muss. Sobald diese Beziehung nicht linear ist, sich die Steigung also im Verlauf der Dehnung ändert, wird von falschen Voraussetzungen ausgegangen und Messfehler resultieren.

4.3.2.1 Nicht lineares Verhalten des MSG-Dehnungsmessstreifens

Das Verhalten der MSG-Dehnungsmessstreifen erwies sich in allen Kalibrationsversuchen, im Gegensatz zum filtrass-Sensor, als nicht linear. Diese unterschiedlichen Ergebnisse des MSG- und des filtrass-Plethysmographen sind auf die mechanischen Eigenschaften der verwendeten Systeme zurückzuführen.

Die MSG-Technik bedient sich des Prinzips der Federspannung eines dehnbaren Kunststoffschlauches, der aus vielen Elastomeren besteht. Hierbei kommt das HOOKE'sche Federgesetz zum Tragen:

$$F = D \cdot s \quad (5)$$

Es beschreibt die Beziehung der Kraft F , mit der die Feder um die Länge s unter Berücksichtigung der Federkonstante D gedehnt wird. Diese Kraft führt zu einer Verformung der Quecksilbersäule in zwei Dimensionen. Es kommt zu einer Längenzunahme und gleichzeitig zu einer Verringerung des Querschnitts. Es ist dabei jedoch zu berücksichtigen,

dass der Messstreifen nicht als physikalisch-mechanisch ideale Feder betrachtet werden kann, und ein konstantes D nicht anzunehmen ist. Der verwendete Silikonschlauch besteht aus vielen Elastomeren und stellt daher eine zusammengesetzte Feder dar. Ein gleichförmiges und gleichzeitiges mechanisches Verhalten dieser Elastomere ist nicht vorhanden. Innerhalb des Kunststoffes werden einige Elastomere früher, andere später gespannt und weisen unterschiedliche Federkonstanten auf. Insofern wird sich die Federkonstante des Gesamtsystems im Verlauf einer Dehnung ändern. Eine gleichförmige Verteilung der Energie im System besteht nicht.

Die eigentliche Messung der Umfangsänderung erfolgt durch Veränderungen der elektrischen Eigenschaften der Quecksilbersäule im Schlauch. Die durch die Dehnung bedingte Änderung des Querschnittes, sowie der Länge der Metallsäule führt zu einer Zunahme des elektrischen Gesamt Widerstandes im Dehnungsmessstreifen. Dies setzt jedoch voraus, dass die Veränderungen von Querschnitt und Länge ebenfalls linear und über die gesamte Länge des Messstreifens während der Dehnung gleichmäßig verläuft, da sich das System elektrisch wie in Reihe geschaltete Einzelwiderstände verhält. Diese Annahme muss aus zwei Gründen angezweifelt werden.

Erstens darf der Querschnitt der gemessenen Extremität nicht als rund angesehen werden und demzufolge werden an Stellen, die einen geringeren Radius oder spitzeren Winkel aufweisen, größere mechanische Belastungen von außen auf den Kunststoffschlauch wirken. Dies kann an diesen Stellen zu einer weiteren Reduktion des Querschnitts der Quecksilbersäule führen, die den Gesamt widerstand des Messstreifens vergrößern und somit eine stärkere Dehnung vortäuschen.

Das zweite Problem tritt bei der Umlenkung des Kunststoffschlauches am Kunststoffelement der gegenüberliegenden Seite des Messstreifenhalters auf. Auch hier wirken größere mechanische Kräfte auf den Messstreifen und können den Querschnitt im Vergleich zur restlichen Metallsäule verkleinern. Der Einfluss dieser Engstelle im Widerstandssystem darf daher nicht ignoriert und keinesfalls generell eine Linearität der Widerstandsänderung des Messstreifens bei Dehnung angenommen werden.

4.3.2.2 Kalibrationssignal von filtrass

Die Feder des Wegnehmer darf im Gegensatz zum Kunststoffschlauch als physikalisch ideal angenommen werden, und die Computersteuerung des Sensors garantiert zudem eine

konstante Vorspannung. Dies führt zu einem linearen Verhalten des filtrass-Sensors, die sowohl am Modellbein als auch *in vivo* eine sehr hohe Reproduzierbarkeit aufwies.

Der filtrass-Sensor zeigte während der Kalibration ein lineares Verhalten. Dies wurde durch die Verwendung einer passiven induktiven Messeinheit ermöglicht.

Der Sensor wird bei filtrass über eine Längenänderung von 4000 μm kalibriert. Während des gesamten späteren Protokolls erfolgt die eigentliche Messung der Umfangsänderung in diesem Bereich. Vor jedem Druckschritt wird dieser mit Hilfe des Weggebers in die Ausgangsposition der Kalibration gefahren. Der Wegnehmer misst nun die folgenden 4000 μm der Umfangsänderung im kalibrierten Bereich und erst bei größeren Volumenänderungen – die während des verwendeten 10 mmHg-Filtrationsprotokolls nur selten auftreten – wird der Messbereich durch ein Ausfahren des Weggebers vergrößert.

Da die Dynamik der Kalibration für die spätere Messung trotzdem mit berücksichtigt werden muss, wird bei filtrass der gesamte Verlauf der Kalibration bei der Messung der Umfangsänderung zugrunde gelegt. Das Kalibrationssignal gilt somit als Charakteristikum des Wegnehmer-Verhaltens auf der jeweils untersuchten Extremität. Dieses wird bei der Messungen der Umfangsänderung immer mit verrechnet. Es fließen hierbei sowohl die physikalischen Eigenschaften der Sensormechanik als auch die Gewebeeigenschaften an der Messstelle in die Kalibration und somit die gesamte Messung ein.

Es muss allerdings bedacht werden, dass sich der zeitliche Verlauf der Kalibration grundlegend von der Dynamik der Umfangsänderung unterscheidet. Während der Kalibration wird die Umfangsänderung von 4000 μm in ca. 2 Sekunden simuliert; die Volumenänderung erfolgt jedoch je nach Phase mit einer Zeitkonstante von 15,5 bzw. > 800 Sekunden [50] und beträgt einige Mikrometer bis wenige Millimeter pro Druckschritt.

4.3.3 Zusammenfassung der Kalibrationsexperimentes

Die Beziehung von mechanischer Dehnung und Messsignal des MSG-Dehnungsmessstreifens ist nicht streng linear. Die manuelle Kalibration, die Tatsache, dass der Messstreifen keine mechanisch ideale Feder darstellt, und der Durchmesser der Quecksilbersäule über die gesamte Länge nicht konstant ist, bedingt eine geringere Reproduzierbarkeit des MSG-Messsignals bei gleichförmiger Dehnung. Die grundlegend verschiedene Mechanik des filtrass-Sensors, sowie die automatisierte Kalibration erhöhen demgegenüber die Reproduzierbarkeit der Kalibration.

4.4 Unterschiede der Parallelmessungen von FFK und P_{vi} mit MSG und filtrass

Sowohl die Flüssigkeitsfiltrationskapazität als auch der isovolumetrische venöse Druck wurden mit dem MSG-Plethysmographen signifikant höher gemessen als mit filtrass. Hierbei lagen die Messwerte des MSG-Plethysmographen aber ebenso wie die filtrass-Daten im Bereich der Normalwerte bisheriger Publikationen, die ähnliche MSG-Plethysmographen und gleiche Druckprotokolle verwendeten [18,30,45-47,64,65,81-83] (siehe auch Tabelle 3).

Es wurden dennoch die Unterschiede der Messergebnisse beider System weiter untersucht. Die Kalibration der Dehnungsmessstreifen wurde als wichtige Grundlage einer zuverlässigen Messung mikrozirkulatorischer Parameter identifiziert. Die Nicht-Linearität des MSG-Messstreifens konnte als mögliche Fehlerquelle bei plethysmographischen Messungen charakterisiert werden.

4.4.1 Einfluss der Nicht-Linearität des MSG-Dehnungsmessstreifens

Wie bereits beschrieben, verhält sich die Spannungsänderung im MSG-Plethysmographen bei kontinuierlicher Dehnung des Messstreifens nicht linear. Bei größerer Dehnung scheint es zu einer stetigen Zunahme der Spannungsänderung im Niederstromkreis der WHEATSON'schen Brücke zu kommen. Dass dies auch über den Dehnungsbereich der ersten 5000 μm während der Kalibration zutrifft, zeigt Abbildung 23. Ein MSG-Dehnungsmessstreifen wurde am Modellbein mit Hilfe einer Mikrometerschraube insgesamt über eine Länge von 9696,5 μm in elf Schritten á 881,5 μm gedehnt. Die Spannungsänderung (mV) ist gegen die Dehnung in μm aufgetragen. Im unteren Teil der Messkurve wurde eine Kalibration vorgenommen und zur Berechnung von G_c , grafisch die Hypotenuse des rechtwinkligen Dreiecks, die Spannungsänderung (ΔU) nach 5 Dehnungsschritten (Δs) gemessen.

Wird der Messstreifen nun weiter gedehnt, führt das Zugrundelegen eines konstanten Kalibrationsfaktors bei der Berechnung der Umfangsänderung zu Fehlern. Durch den steileren Verlauf der Beziehung von Dehnung und Spannungsänderung resultieren schon bei geringeren Längenänderungen des Messstreifens ein größere Zunahme der elektrischen Spannung. Oder, wie in der Abbildung 23 dargestellt, eine vom Betrag her gleich große Spannungszunahme $\Delta U'$ wird bereits nach einer wesentlich kleineren Längenänderung $\Delta s'$ beobachtet. Dies führt im Verlauf der eigentlichen Messung, und zwar besonders nachdem die ersten 5000 μm Dehnung überschritten sind, zu einer sukzessiven Überschätzung der tatsächlichen Volumenänderung der Extremität und dadurch zu höheren P_{vi} - und FFK-Werten. Eine genauere Betrachtung der einzelnen FF-Werte der Vergleichsmessungen verdeutlicht diesen Effekt nochmals.

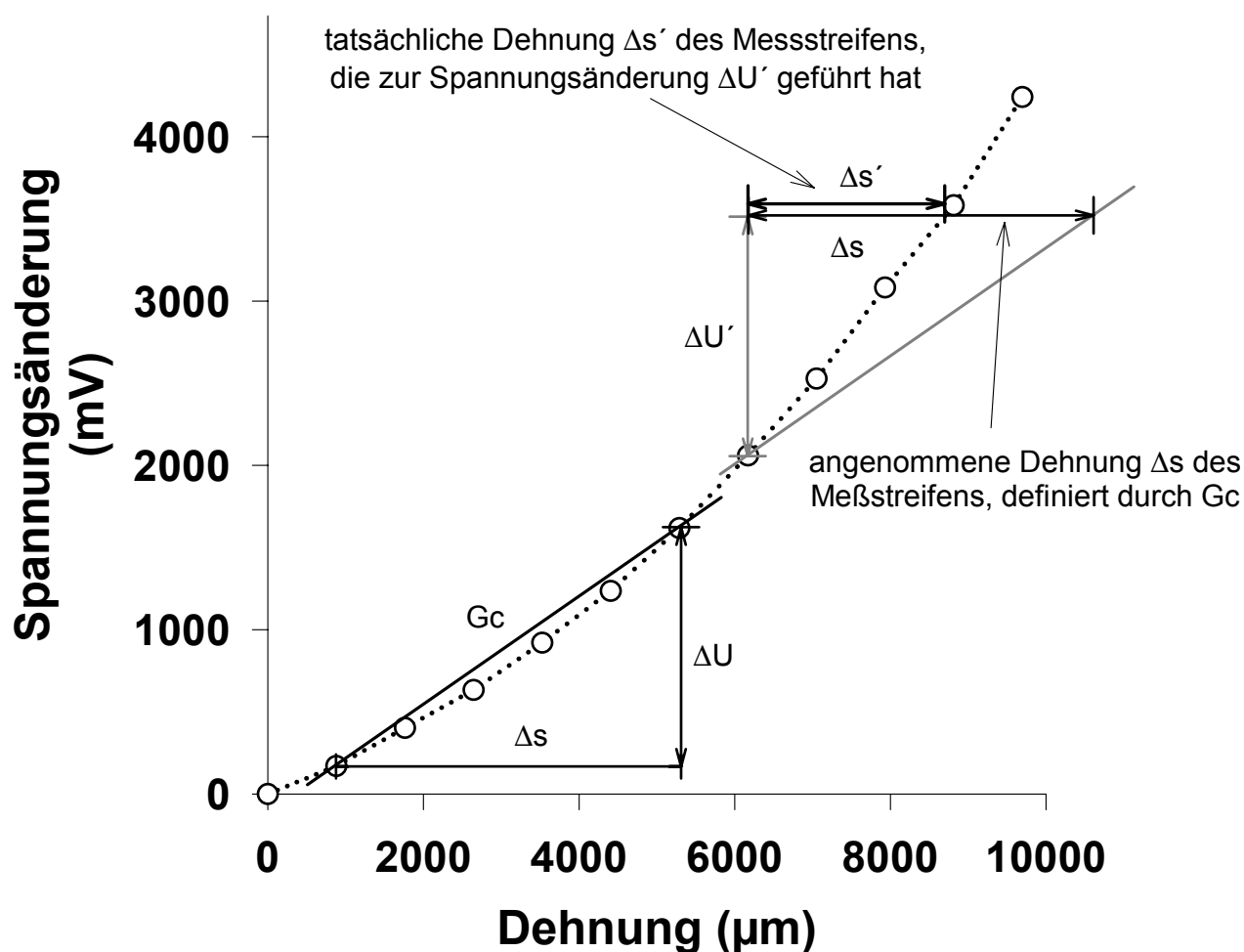


Abbildung 23 Spannungsänderung bei Dehnung eines MSG-Messstreifens über 9696,5 μm . Bei MSG wird der Kalibrationsfaktor (G_c) aus der Steigung der Spannungsänderung des Niederstromkreises (ΔU) nach standardisierter Dehnung des Messstreifens (Δs) ermittelt. Da die Steigung der Messkurve jedoch im weiteren Verlauf immer größer wird, wird hier eine gleich große Spannungsänderung ($\Delta U'$) schon bei geringerer Dehnung ($\Delta s'$) des Messstreifens erzielt. Die tatsächliche Umfangsänderung der Extremität wird folglich überschätzt.

Da sich FFK und P_{vi} aus den einzelnen FF-Werten herleiten, würden zu hohe Messwerte besonders im weiteren Verlauf des Druckprotokolls, also z.B. nach den ersten 5000 μm , zu einer Erhöhung von FFK und P_{vi} führen.

Der Vergleich von über 250 Flüssigkeitsfiltrationskomponenten der MSG-Messungen und der korrespondierenden filtrass-Werte ergab bei den FF-Werten eine signifikante Korrelation zweiter Ordnung ($R = 0,76$; $p < 0,001$; $y = -0,01 + 0,81x + 1,16x^2$). Wie in Abbildung 24 zu sehen, weicht die Regressionsgerade besonders im Bereich höherer FF-Werte von der

Referenzgeraden mit Steigung 1 (gestrichelte Linie) ab. Es ist also eine systematische Überschätzung von FF bei größerer Dehnung des Messstreifens zu beobachten.

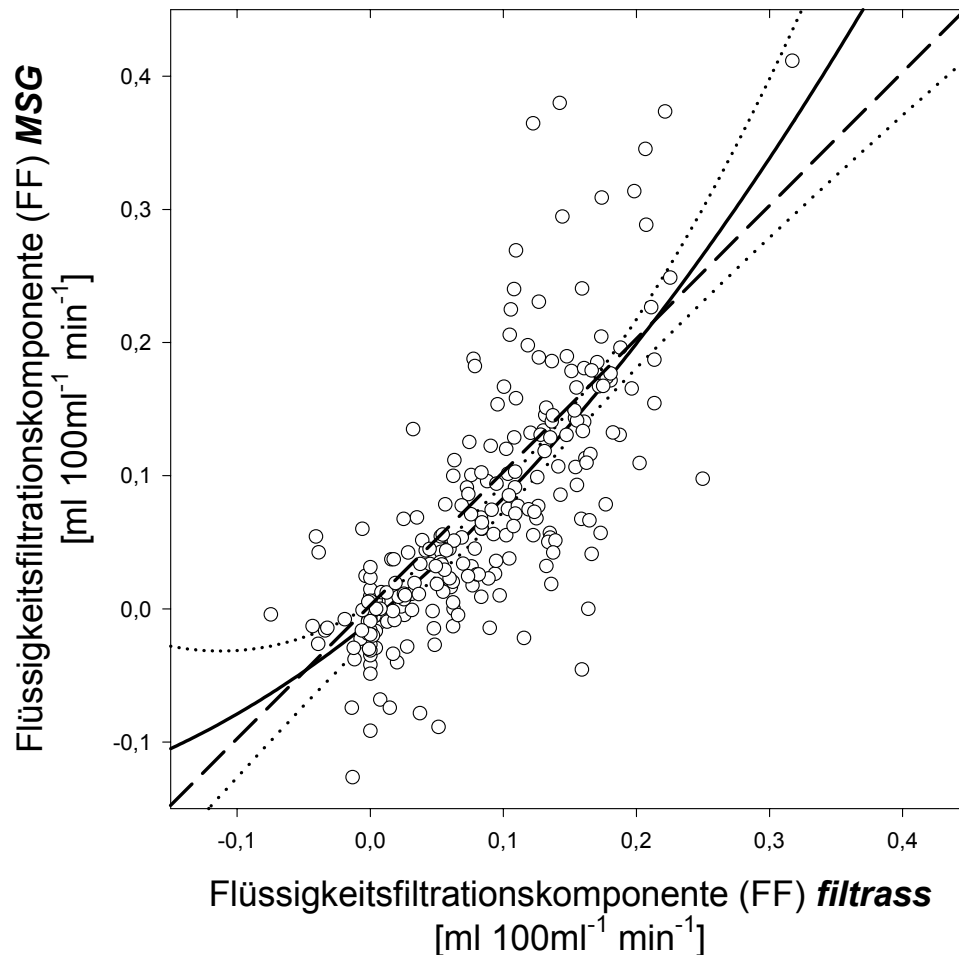


Abbildung 24 Korrelation der einzelnen FF-Werte von MSG und filtrass. Es zeigt sich hierbei, dass mit MSG besonders bei höheren FF-Werten systematisch größere Werte gemessen werden. Die durchgezogene Linie ist hierbei die Regression zweiter Ordnung mit dem 95 % Konfidenzintervall (gepunktete Linie). Die gestrichelte Linie bildet eine streng lineare Korrelation der Werte mit der Steigung 1 ab.

4.4.2 Gruppierung der Daten in Abhängigkeit vom Kalibrationsfaktor

Die Nicht-Linearität der Beziehung von Dehnung und Messsignal des MSG-Messstreifens ist besonders bei ungenügender Vorspannung augenscheinlich. Da der Kunststoffschlauch aus mehreren Elastomeren besteht, die sich mechanisch uneinheitlich verhalten, muss gewährleistet werden, dass genug Vorspannung im System herrscht. Hierdurch kann sich die Spannkraft gleichmäßig über die gesamte Länge der Messstreifens verteilen. Zwar bleibt, wie oben gezeigt, ein nicht lineares Verhalten des Messsignals bestehen ist jedoch gleichförmiger

und weniger ausgeprägt. Dies macht eine Gruppierung der MSG-Messdaten nach deren Kalibrationsfaktor G_c notwendig. G_c ist bei geringerer Vorspannung kleiner, da die Steigung der Relation von Dehnung und Spannungsänderung flach ist. Nach der retrospektiven Analyse von 109 Messungen mittels MSG-Plethysmographen wurde die Grenze einer akzeptablen Vorspannung bei der 1,5-fachen SD um den Mittelwert von G_c bei 0,55 V/mm gelegen. In diesem Bereich wurde eine hohe Reproduzierbarkeit der Messdaten nachgewiesen.

Die so gruppierten Daten wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den MSG- und filtrass-Messungen auf. Eine gemäß dieser Kriterien der Vorspannung und des Kalibrationssignals erfolgte Messung von FFK und P_{vi} kann daher als zuverlässig angesehen werden. Da es jedoch bei dem verwendeten MSG-Plethysmographen nicht möglich ist, den Kalibrationsfaktor G_c und den Verlauf der Kalibrationskurve vor der plethysmographischen Messung zu beurteilen, kann die Qualität der Kalibration und somit die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten erst nach der eigentlichen Messung vor der „off-line“-Analyse bestimmt werden.

In dieser Arbeit wurde zum ersten Mal eine Gruppierung der MSG-Daten in Abhängigkeit vom zugrundeliegendem Kalibrationsfaktor vorgenommen. Es muss also bedacht werden, dass die breitere Streuung der FFK- und P_{vi} - Daten (siehe Tabelle 1) durch unterschiedliches Verhalten der Dehnungsmessstreifen in der Vergangenheit eventuelle signifikante Unterschiede bei Studien mit VKP verschleiert haben.

Die kommerziell erwerblichen quecksilberhaltigen Plethysmographen der unterschiedlichen Hersteller verzichten soweit uns bekannt ist, komplett auf eine *in vivo* Kalibration ihrer Dehnungsmessstreifen. Zwar wird das mechanisch-elektrische Verhalten des Messstreifens im Werk und somit eine Art Kalibrationsfaktor bestimmt, dieser aber im weiteren Verlauf der Anwendung als zeitlich stabil und an allen Applikationsorten konstant angenommen. Eine tatsächliche Überprüfung der zugrundegelegten Linearität des Messstreifensignals bei Dehnung am eigentlichen Messort erfolgt nicht.

Eine vergleichende Messung des arteriellen Blutflusses mittels filtrass und eines MSG-Plethysmograph der Firma Gutmann (Gutmann Medizinelektronik, Eurasburg, Deutschland) zeigte für filtrass eine geringere Streuung der Messwerte. Die Standardabweichung dreier aufeinander folgender Messungen betrug für filtrass 10,3% des Mittelwertes, wohingegen mit dem MSG-Plethysmographen von Gutmann eine Streuung von 22,3% gemessen wurde. Die Mittelwerte unterschieden sich bei den unterschiedlichen Geräten nicht signifikant. Dies deutet darauf hin, dass wohl auch die kommerziell erwerblichen MSG-Plethysmographen

ähnliche Probleme bezüglich des nicht-linearen Verhaltens der Dehnungsmessstreifens haben. Eine quecksilberfreie Technik könnte zuverlässigere Messdaten liefern.

4.4.3 Bewertung der Vergleichsmessungen

Eine zuverlässige Kalibration der Dehnungsmessstreifen *in vivo* hat eine entscheidende Bedeutung bei plethysmographischen Untersuchungen. Die Linearität der Beziehung von Dehnung und plethysmographischen Messsignal muss hierbei gewährleistet sein.

Von unserer Arbeitsgruppe wurden in den letzten zwei Jahren in mehreren Studien Permeabilitätsmessungen mit filtrass durchgeführt. In Tabelle 2 sind die FFK- sowie P_{vi} -Werte dieser Studien aufgeführt.

Autoren	<i>n</i>	Alter	Geschlecht	FFK (FFKU)	P_{vi} (mmHg)
Bauer <i>et al.</i> [10]	7	44	w	$3,8 \pm 0,6$	$20,6 \pm 6,6$
Bauer <i>et al.</i> [8]	13	29	m	$4,5 \pm 1,6$	$22,6 \pm 8,0$
Bauer <i>et al.</i> [12]	8	56	m	$2,6 \pm 0,6$	$12,8 \pm 3,4$
Brügger <i>et al.</i> [20]	8	23	m	$3,2 \pm 0,5$	$13,6 \pm 3,8$
Brügger <i>et al.</i> [19]	19	40	w	$3,5 \pm 0,9$	$16,8 \pm 8,9$
Schröpfer <i>et al.</i> [107]	17	62	m	3,3 (2,4 – 3,5)	14,5 (8,9-18,4)
Schürmann <i>et al.</i> [109]	25	52	m/w	$4,8 \pm 1,2$	$15,7 \pm 3,3$

Tabelle 2 zeigt die FFK- und P_{vi} -Werte die von unserer Arbeitsgruppe mittlerweile mit filtrass bestimmt wurden. *n*=Anzahl der Probanden/Patienten; Alter: mittleres Alter in Jahren; w=weiblich; m=männlich. Die vergleichsweise hohen FFK-Werte der zweiten hier aufgeführten Studie [8] können durch das spezielle Probandenkollektiv bei dieser Untersuchung erklärt werden. Es handelte sich hierbei um ausdauertrainierte Männer der Südtiroler Bergrettung. Nach Ausdauertraining konnte im Tierversuch [112] und beim Menschen [18] eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität aufgrund einer besseren Vaskularisierung des Muskels nachgewiesen werden. Zudem ist zu bemerken, dass Messungen am Unterarm aufgrund einer anderen Gewebezusammensetzung (höhere relative Muskelmasse) zu höheren FFK-Werten führen [12].

4.5 Einfluss der Größe der einzelnen Druckschritte auf FFK und P_{vi}

Es konnte gezeigt werden, dass die Größe der Druckschritte des VKP-Protokolls, wenn diese ≤ 10 mmHg gewählt wurden, keinen Einfluss auf die Messwerte FFK und P_{vi} haben. Die mit dem 3 mmHg- und 10 mmHg-Druckprotokoll gemessenen FFK-Werte lagen mit $3,0 \pm 0,5$ FFKU und $3,0 \pm 0,8$ FFKU im Bereich der Normwerte anderer Studien, die ebenfalls das Versuchsprotokoll von Gamble *et al.* [50] verwendeten (siehe Tabelle 3).

Autoren	FFK ($\times 10^{-3}$ ml 100ml ⁻¹ min ⁻¹ mmHg ⁻¹)		
Brown <i>et al.</i> (2001) [18]	3,4	0,3	Mittelwert \pm SEM
Christ <i>et al.</i> (1997) [28]	5,6	1,9	Mittelwert \pm SD
Christ <i>et al.</i> (2001) [29]	3,6 \pm 0,4	0,4	Mittelwert \pm SEM
Gamble <i>et al.</i> (1993) [50]	4,3	0,2	Mittelwert \pm SEM
Gamble <i>et al.</i> (1996) [47]	3,8	0,4	Mittelwert \pm SEM
Gamble <i>et al.</i> (1998) [30]	3,3	0,5	Mittelwert \pm SEM
Gamble <i>et al.</i> (1997) [46]	3,2	0,4	Mittelwert \pm SEM
Gamble <i>et al.</i> (1996) [45]	4,8	0,4	Mittelwert \pm SEM
Gamble <i>et al.</i> (2000) [51]	3,4	0,9	Mittelwert \pm SD
Gamble <i>et al.</i> (2000) [44]	4,8	1,2	Mittelwert \pm SD
Jaap <i>et al.</i> (1996) [65]	4,5	3,2 – 5,7	Median – Bereich
Jaap <i>et al.</i> (1993) [64]	5,4	3,5 – 8,0	Median – Bereich
Mahy <i>et al.</i> (1995) [83]	2,6	0,7	Mittelwert \pm SD
Mahy <i>et al.</i> (1996) [81]	3,6	1,1	Mittelwert \pm SD
Mahy <i>et al.</i> (1994) [82]	2,9	0,7	Mittelwert \pm SD

Tabelle 3 zeigt Kontrollwerte der FFK, die unterschiedliche Arbeitsgruppen mit einem vergleichbaren MSG-Plethysmographen bei jungen gesunden Probanden gemessen haben. Es sind jeweils neben der Literaturstelle, die Mittelwerte mit Standardabweichungen oder Standardfehler des Mittelwertes, falls die Werte nicht normalverteilt waren, der Median mit Minimum und Maximum angegeben.

Auch weitere Untersuchungsergebnisse mit filtrass zeigten Kontrollwerte für FFK und P_{vi} , die im Bereich, der in dieser Studie gefundenen Messwerte liegen [8,19,20].

Im Gegensatz hierzu berichteten Lundvall und Länne in ihrer Publikation im Jahre 1989 von bis zu 10-fach höheren FFK-Werten bei Untersuchungen mit einem luftgefüllten Volumenplethysmographen [80]. Sie verwendeten zur Bestimmung der Volumenänderungen einzelne Druckschritte und variierten dabei deren Größe. Die Autoren fanden eine Abhängigkeit der gemessenen FFK von der applizierten Druckschrittgröße, wobei sie bei sehr kleinen Druckschritten von 3,5 bzw. nur 1,5 mmHg sehr hohe FFK-Werte von 31 - 54 FFKU errechneten. Sie stellten dabei die Hypothese auf, dass es bereits bei Druckschritten von > 5

mmHg zu einer Aktivierung des veno-arteriellen Reflexes kommt und somit die FFK mit den bisherig verwendeten Druckprotokollen deutlich unterschätzt wird [80].

In den Untersuchungen dieser Arbeit konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Auch bei Druckschritten von nur 3 mmHg lagen die Messwerte für die Flüssigkeitsfiltrationskapazität ($3,0 \pm 0,5$ FFKU) deutlich unter dem Mittelwert der Messungen des 3,5 mmHg-Untersuchungsprotokolls von Lundvall und Länne (31 FFKU). Die selben Autoren fanden bei ihren Messungen mit 11 mmHg-Druckschritten noch eine Gefäßpermeabilität von etwa 11 FFKU, die weit über den FFK-Werten in dieser Arbeit ($3,0 \pm 0,8$ FFKU) und den Ergebnissen anderer Autoren liegen, die ähnlich große Manschettendrücke verwendet haben (siehe Tabelle 3).

Hierbei gilt zu berücksichtigen, dass Lundvall und Länne Schwierigkeiten bei der Analyse der plethysmographischen Daten einräumten. Gerade bei kleineren Volumenänderungen und hierbei besonders bei den 1,6 mmHg-Druckschritten, zeigten die Signale teilweise erhebliche Schwankungen, welche die Autoren Veränderungen der regionalen Blutverteilung zuschrieben. Dies führte dazu, dass bei nur fünf Probanden FFK-Werte bestimmt werden konnten, die eine breite Streuung zwischen 41 und 81 FFKU aufwiesen [80].

Des Weiteren muss bedacht werden, dass bei Lundvall & Länne die applizierten Manschettendrücke teilweise unterhalb des zu erwartenden isovolumetrischen venösen Drucks der Extremität lagen. Bereits in den ersten Arbeiten von Krogh, Landis und Turner [72] und Landis und Gibbon [73] aus den Jahren 1932 und 1933 konnte gezeigt werden, dass eine lineare Beziehung zwischen Flüssigkeitsfiltration und venösem Druck erst bei Drücken von mehr als 10 bis 15 mmHg zu beobachten sind. Michel und Moyses stellten in ihrer Arbeit „The measurement of fluid filtration in human limbs“ [88] zudem dar, dass aus diesem Grund die Gefäßpermeabilität mittels der Verschlussplethysmographie nur dann richtig bestimmt werden kann, wenn dieser isovolumetrische venöse Druck bekannt ist oder mehrere Flüssigkeitsfiltrationswerte bestimmt werden. Aus diesen Überlegungen ergibt sich eine systematische Unterschätzung der tatsächlichen Flüssigkeitsfiltrationskapazität bei der plethysmographischen Bestimmung von FFK mit einem singulären Druckschritt. Die FFK kann also nur dann zuverlässig bestimmt werden, wenn der applizierte Manschettendruck den isovolumetrischen venösen Druck überschreitet und mehrere Druckschritte verwendet werden [72,73].

Die Verwendung eines einzelnen Druckschrittes zur Bestimmung der FFK führt aus demselben Grund generell zu einer Unterschätzung der Filtrationskapazität [88]. Wird nur ein Flüssigkeitsfiltrationswert erhoben und dieser mit der Druckänderung des einzelnen

Druckschrittes verrechnet, so wird ein Verlauf der Filtrationsfunktion durch den Nullpunkt, das heißt ein P_{vi} von 0 mmHg angenommen. Dies führt zu falsch-niedrigen FFK-Werten. Obwohl Lundvall und Länne bei Ihren Messungen so verfahren, zeigten sich sehr viel höhere Werte als diese Überlegungen erwarten lassen.

Die von den Autoren aufgestellte Hypothese, dass durch eine Aktivierung des veno-arteriellen Reflexes bei der VKP niedrigere FFK-Werte gemessen werden, trifft sicher zu, es scheint jedoch, dass dieser Mechanismus erst bei Druckschritten größer 10 mmHg zum Tragen kommt. Hiatt *et al.* konnten bei Messungen des arteriellen Blutflusses mittels MSG-Plethysmographen zeigen, dass bei Manschettendrücken von 20 bis 40 mmHg der dopplersonographisch gemessene Blutfluss in den Arterien unmittelbar unterhalb der Druckmanschette reduziert war [61]. Sie führten dies einerseits auf eine mechanische Kompression der Arterien durch den applizierten Manschettendruck zurück, verwiesen andererseits aber auch auf die Möglichkeit der Aktivierung des veno-arteriellen Reflexes [61]. Auch die Erstbeschreiber dieses Reflexes verwendeten bei ihren Untersuchungen Druckschritte von 40 mmHg und zeigten hierbei einen verminderten arteriellen Blutfluss [57]. Gamble *et al.* konnte hingegen zeigen, dass bei Verwendung des 10 mmHg-Druckschrittprotokoll, der arterielle Blutfluss selbst bis zu einem Manschettendruck nahe dem mittleren arteriellen Blutdrucks nicht verringert wird [46]. Darcy's Gesetz

$$Q_a = (P_a - P_v) / R_{ges.} \quad (7)$$

als modifizierte OHM'sche Gleichung beschreibt die Fließeigenschaften von Blut in einem Gefäßsystem in Abhängigkeit von Druck und Widerstand, wobei Q_a der Blutfluss, P_a und P_v der arterielle und venöse Druck und deren Differenz ($P_a - P_v$) somit der Druckgradient zwischen arteriellem und venösem Gefäßbett und $R_{ges.}$ der Gesamtwiderstand innerhalb des betrachteten Gefäßbettes ist. Die Ergebnisse von Gamble *et al.* [46] können durch eine sukzessive arterioläre Vasodilatation während des VKP-Protokolls erklärt werden. Hierzu ist jedoch ein Regulationsmechanismus zwischen venösen und arteriolärer Gefäßabschnitten notwendig. In tierexperimentellen Studien wurde dieser Regelkreis bereits auf zellulärer Ebene untersucht und nachgewiesen [37,90]. Der Informationsaustausch zwischen venösem und arterioläre Gefäßabschnitten erfolgt hierbei wahrscheinlich auf myozytärer Ebene über Zell-zu-Zell-Kontakte [7]. Gamble und Mitarbeiter postulierten, dass bei kumulativer Erhöhung des venösen Stauungsdrucks um 10 mmHg der präkapilläre Widerstand abnimmt.

Der Blutfluss in der untersuchten Extremität bleibt also während der plethysmographischen Bestimmung von mikrozirkulatorischen Parametern mit diesem Druckprotokoll konstant [46]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Flüssigkeitsfiltrationskapazität unter Berücksichtigung des isovolumetrischen venösen Drucks und der Verwendung von kleinen (≤ 10 mmHg) kumulativen Druckschritten mit der venösen Kompressionsplethysmographie zuverlässig bestimmt werden. Eine Aktivierung des veno-arteriellen Reflexes ist bei diesem Protokoll nicht zu erwarten.

4.6 Verringerte Nettoflüssigkeitsfiltration nach intermittierender Stauungsdruckreduktion

Sowohl FFK als auch P_{vi} wurde im zweiten Teil des Druckprotokolls, nach circa 30-minütiger venöser Stauung, signifikant höher gemessen. Es kam nach dieser Phase also erst bei höheren Stauungsdrücken zu einer messbaren Filtration von Flüssigkeit aus dem Gefäßbett in das Interstitium (erhöhter P_{vi}). Die Flüssigkeitsfiltrationskomponente (FF) der Volumenänderung bei den folgenden Stauungsdrücken war durchweg niedriger als vor der intermittierenden Druckreduktion auf 30 mmHg (siehe Abbildung 25).

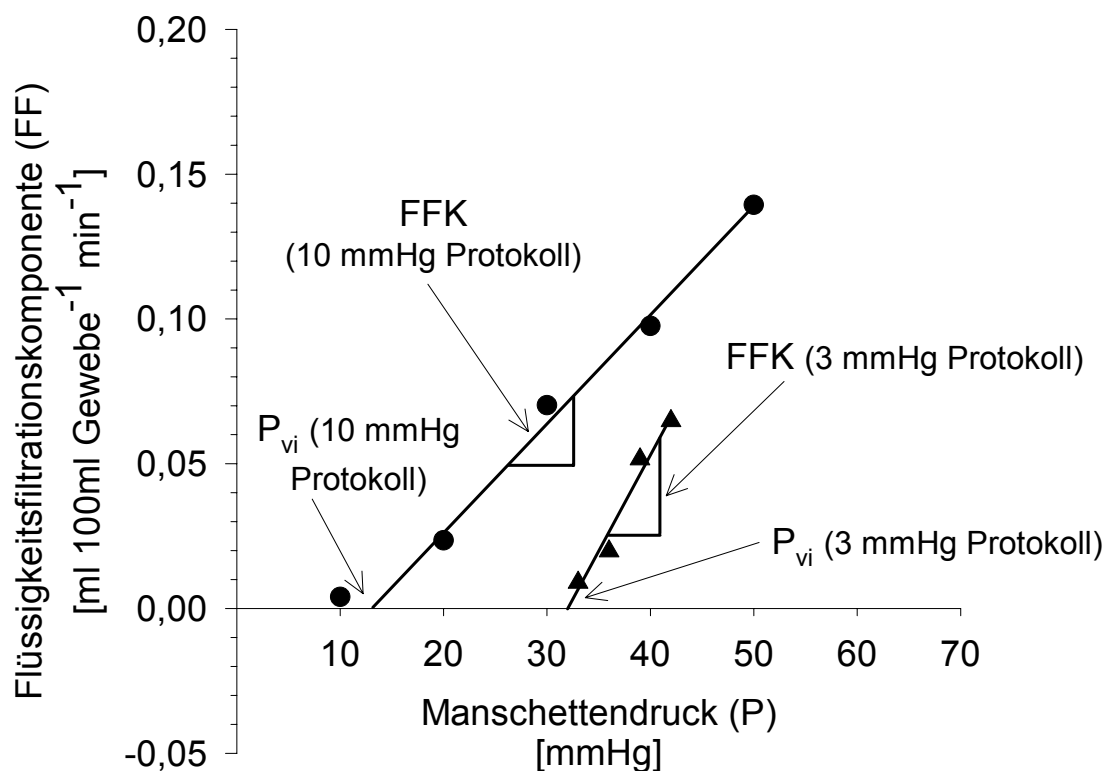


Abbildung 25 Analyseergebnis einer VKP-Messung mit unterschiedlichen Druckprotokollen. Als Kreise (●) sind die FF-Werte des 10 mmHg-Druckprotokolls dargestellt (PRIMÄR₁₀). Diesem folgte in dieser Versuchsreihe ein Protokoll mit 5 Druckschritten á 3 mmHg (SEKUNDÄR₃ ▲). Die FFK- und P_{vi}-Werte der beiden Protokolle gehen aus der Abbildung hervor.

Wie bereits beschrieben, trat diese Veränderung in beiden Gruppe erst im zweiten Teil der Untersuchungsprotokolle auf und war unabhängig von der Größe der verwendeten Druckschritte.

Die Untersuchung dieses Phänomens war nicht Ziel dieser Arbeit. Daher sollen mögliche Veränderungen der Kenngrößen des mikrozirkulatorischen Filtrationsgleichgewichtes (STARLING-Kräfte, perfundierte Gefäßoberfläche und Lymphfluss) während der verwendeten Druckprotokolle, die diese Beobachtungen erklären könnten, nur kurz diskutiert werden. Die eigentliche Klärung dieser Ergebnisse und weitere Untersuchungen hierzu stehen noch aus.

Eine entscheidende Frage ist, ob die beobachteten Erhöhungen von FFK und P_{vi} durch Veränderung während der VKP-Druckprotokolle zu erklären sind, oder die intermittierende plötzliche Reduktion des Stauungsdruckes dafür verantwortlich gemacht werden kann.

Insbesondere zwei Faktoren müssen hierbei in die Diskussion mit einbezogen werden: eine Änderung des transvaskulären oder transkapillären onkotischen Druckgradienten und eine Erhöhung der lymphatischen Drainage aus dem untersuchten Gewebe.

4.5.1.1. Kolloidosmotischer Druck

Veränderungen des kolloidosmotischen Drucks (KOD) beeinflussen das Gleichgewicht der STARLING-Kräfte. Eine vermehrte Filtration aus dem Gefäßbett in das umliegende Gewebe ist bei niedrigem intravasalen KOD (π_k) und/oder erhöhtem interstitiellen KOD (π_i) zu erwarten. Eine Anreicherung von osmotisch wirksamen Makromolekülen im perivaskulären Raum, wie sie bei Barrierestörungen von Kapillaren auftreten [13],[74], führt daher zu Ödemneigung. Bei intakter mikrovaskulärer Barrierefunktion ist hingegen mit einem Austritt von makromolekularer Flüssigkeit zu rechnen; der lokale interstitielle KOD sinkt dadurch. Diese Veränderungen zählen zu den mikrovaskulären Sicherheitsfaktoren der Ödemprävention, dem sogenannten „oedema safety factor“ [5].

Eine Änderung des kolloidosmotischen Druckgradienten an den Mikrogefäßen während der venösen Kompressionsplethysmographie kann zu einer reduzierten Nettoflüssigkeitsfiltration führen.

Noddeland *et al.* [91] und Rayman *et al.* [101] konnten zeigen, dass der KOD im venösen Blut von Probanden nach Orthostase erhöht war. Dieser Effekt ist jedoch nicht nur auf eine Erhöhung des venösen Drucks durch Orthostase zu erklären. Vielmehr führt die Aktivierung des veno-arteriolen Reflexes [57] über eine Reduktion des mikrovaskulären Blutflusses zu dieser Veränderung [45]. Die Aktivierung dieses Reflexes ist jedoch, wie die Untersuchungen in dieser Arbeit und einer Studie von Gamble und Mitarbeitern [46] gezeigt haben, nicht zu erwarten. Entsprechend konnten Christ *et al.* keine Erhöhung des KOD im venösen Blut während eines 10 mmHg-Druckprotokolls beobachten [31]. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass der venöse KOD sicherlich nicht dem mikrovaskulären KOD entspricht, und Aussagen über Einfluss und Veränderung von π_k auf die Flüssigkeitsfiltration durch diese Studien nur bedingt zulässt. In diesem Zusammenhang sei insbesondere auf eine Untersuchung von Hu und Mitarbeitern [63] hingewiesen, die die Bedeutung des lokalen kolloidosmotischen Druckgradienten im Mikrogefäß betonten. Die Autoren zeigten hierbei in einem mathematischen Modell, dass durch die endotheliale Glykokalix in Mikrogefäßen transendothelial weitaus größere onkotische Druckdifferenzen herrschen, als die Bestimmung von Proteinkonzentration im Blut und Gewebe vermuten lassen.

Leider steht uns momentan keine Technik zur Verfügung, die es ermöglicht, π_k in den Kapillaren und Venolen der Skelettmuskulatur zu bestimmen, weshalb keine endgültigen Aussagen über dessen Veränderungen während der venösen Kompressionsplethysmographie möglich sind.

Andererseits ist eine Abnahme des kolloidosmotischen Drucks im Interstitium während zunehmender Flüssigkeitsfiltration bei venöser Druckerhöhung möglich [5,40]. Da im nichtentzündeten Gewebe die Gefäßpermeabilität für Makromoleküle gering ist, kommt es zu einer Verdünnung der Proteine im Interstitium [5]. Fadnes konnte zeigen, dass der subkutane interstitielle KOD bei venöser Stauung abfällt [40]. Der venöse Druck wurde hierzu durch Ligation der *Venae iliacae* von im Durchschnitt 3 auf 12 mmHg angehoben. Es ergab sich ein Abfall des π_i um 5 mmHg auf Werte um 4 mmHg. Diese Veränderungen wurden jedoch erst nach Beobachtungszeiträumen von 1 bis 3 Tagen gemessen. Dies, aber auch die Tatsache, dass der subkutane π_i nicht zwangsläufig dem lokalen KOD entspricht, macht weitere Untersuchungen notwendig.

Der interstitielle KOD kann mit den bisher zur Verfügung stehenden Methoden („wick-in-needle“- und „blister-suction“-Technik) erst nach einer Äquilibrationszeit von mehr als 60 Minuten zuverlässig bestimmt werden [54]. Daher kann die Frage, ob es zu einer

signifikanten Änderung des π_i während der venöser Kompressionsplethysmographie kommt, nicht schlüssig beantwortet werden.

Trotz einiger Studien, die zeigen konnten, dass der kolloidosmotische Druck im venösen Blut während der venösen Kompressionsplethysmographie mit kleinen kumulativen Druckschritten unverändert bleibt, und Änderungen des interstitiellen KOD nur sehr langsam erreicht werden, ist unklar, ob es während der venösen Kompressionsplethysmographie zu einer Änderung des kolloidosmotischen Druckgradienten an den untersuchten Mikrogefäßen kommt.

4.6.1.1 Lymphfluss

Mit der venösen Kompressionsplethysmographie wird das Nettofiltrationsvolumen, also die Differenz zwischen pro Zeiteinheit filtrierter Flüssigkeit und Lymphfluss gemessen. Eine verstärkte lymphatische Drainage aus dem Untersuchungsgebiet führt zur Reduktion der mit der venösen Kompressionsplethysmographie gemessenen Flüssigkeitsfiltration und umgekehrt (siehe Gleichung 2).

Der Lymphfluss kann bei einer vermehrten Flüssigkeitsfiltration in das Interstitium um ein Vielfaches erhöht werden, wobei der zeitliche Verlauf dieser Regulation beim Menschen bisher noch nicht endgültig geklärt ist [5]. Renkin *et al.* zeigten im Tiermodell eine verstärkte lymphatische Drainage nach venösen Stauung einer Extremität [102,103]. Sie erhöhten mittels Tourniquet schrittweise den venösen Druck im Hinterlauf von Hunden und bestimmten den Lymphfluss im *Ductus thoracicus* der Tiere. Der Lymphfluss stieg dabei bis zu einem venösen Druck von 45 mmHg linear an, wobei ein neues Gleichgewicht erst nach ein bis eineinhalb Stunden Beobachtungszeit erreicht wurde [103]. Es fanden sich jedoch bereits innerhalb der ersten halben Stunde nach Druckerhöhung im venösen Schenkel von circa 20 auf 40 mmHg ein verstärkter Lymphfluss (von 3 auf 5 ml sec⁻¹). In diesem Versuchsaufbau wurden jedoch im Gegensatz zu den vorher erwähnten Studien kleinere Lymphgefäße distal der Stauungsmanschette kanüliert. Die Beobachtungen lassen somit keine Aussagen über den Lymphfluss proximal des Tourniquets zu.

Olszewski *et al.* zeigten bei ihren Untersuchungen am Unterschenkel gesunder Probanden hingegen eine etwa 50-prozentige Abnahme der Lymphflusses während zweistündiger venöser Stauung mit 50 mmHg [93]. Nach Ablassen des Stauungsdrucks aus der Oberschenkelmanschette stieg dieser jedoch auf etwa 400 Prozent der Ausgangswerte an. Da in den Versuchen zu dieser Arbeit ebenfalls das Druckniveau in den Stauungsmanschetten zwischen den zwei Teilen der Untersuchungen von jeweils höheren Werten (70 bzw. 45

mmHg) auf 30 mmHg reduziert wurde, muss eine Zunahme des Lymphflusses als Ursache für die Veränderungen von FFK und P_{vi} diskutiert werden.

Eine intrinsische Kontraktilität der initialen Lymphgefäße und Lymphkollektoren wird für den Transport von Lymphe verantwortlich gemacht, wobei ein unidirektionaler, herzwärts gerichteter Fluss durch Klappen ermöglicht wird [5]. Dabei werden in Lymphgefäßen Drücke von 40 bis 120 mmHg erreicht [92]. Von besondere Bedeutung scheint hierbei ein myogener – also vom den Muskelfasern der Gefäßwand direkt ausgehender – Mechanismus zu sein, wobei auch weitere lokale Faktoren die Lymphdrainage verändern [5]. Es konnte gezeigt werden, dass einige Substanzen die bei der Regulation des mikrovaskulären Blutflusses eine entscheidende Rolle spielen, auch auf das Lymphsystem stimulierend wirken. Insbesondere für Endothelin [105], NO und Prostanoiden [71,89,113] wurden eine Verstärkung des Lymphflusses *in vitro* beschrieben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die These, dass bei venöser Druckerhöhung erst nach längerer Zeit (Stunden bis Tage) [5] mit einer stabilen Erhöhung des Lymphflusses zu rechnen ist. Weitere Untersuchungen über die Veränderung der Lymphdrainage während venöser Kompressionsplethysmographie sind jedoch erforderlich, um zusätzliche Aussagen über den Nettoeffekt und den zeitlichen Verlauf des Lymphflusses treffen zu können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit dem in dieser Arbeit vorgestellten venösen Kompressionsplethysmographen eine anwendungsfreundliche und valide Methode für das Monitoring von mikrozirkulatorischen Parametern zur Verfügung steht. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass mit dem verwendeten Druckprotokoll zuverlässig die mikrovaskuläre Permeabilität bestimmt werden kann und insbesondere eine Aktivierung des veno-arteriellen Reflexes während der Messung auszuschließen ist.

5 Zusammenfassung

Die zentrale Rolle der Mikrozirkulation in der Pathogenese und Pathophysiologie von chronischen und akuten Krankheitsbildern ist allgemein akzeptiert und Gegenstand vieler tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen. Störungen der Organperfusion führen hierbei häufig zu Veränderungen der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität. Auf zellulärer Ebene, aber auch makroskopisch sichtbar, entstehen Ödeme, die die Gewebepfusion verschlechtern können.

Messungen der Permeabilitätsänderungen sind am Patienten häufig aufgrund der Invasivität der Untersuchungsmethoden nicht möglich. Andererseits steigt mit der Weiterentwicklung der operativen und Intensivmedizin der Bedarf an Methoden zur Früherkennung und zum Monitoring von mikrozirkulatorischen Perfusionsstörungen. Nicht invasive Messverfahren, die Veränderungen der endothelialen Integrität frühzeitig erfassen, könnten die Diagnose und Therapie von Krankheiten verbessern.

Wir entwickelten in unserer Forschungsgruppe in Zusammenarbeit mit der DOMED Medizintechnik und dem mikrozirkulatorischen Labor des Imperial College in London einen neuen venösen Kompressionsplethysmographen (filtrass 2001) zur nicht invasiven Messung von mikrozirkulatorischen Parametern wie Flüssigkeitsfiltrationskapazität, isovolumetrischem venösen Druck, vaskulärer Compliance, venösem Druck und arteriellen Blutfluss. Dazu wird mit einer Blutdruckmanschette der venöse Druck in einer Extremität stufenweise erhöht, und die resultierende Volumenänderung distal der Manschette mit einem hochsensitiven Dehnungsmessstreifen erfasst. Eine „off-line“-Analyse dieser Volumenänderung ermöglicht die Berechnung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität, einem Maß der Gefäßpermeabilität und des isovolumetrischen venösen Drucks, der das Gleichgewicht der STARLING-Kräfte und des Lymphflusses in der Extremität widerspiegelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Funktionsweise von filtrass zunächst vorgestellt und dieser neue Plethysmographen validiert. filtrass wurde hierbei mit einem herkömmlichen, von unserer Arbeitsgruppe seit mehreren Jahren verwendeten, quecksilbergefüllten Plethysmographen („Mercury in rubber Strain Gauge“ = MSG) verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass filtrass eine höhere Reproduzierbarkeit des Messsignals aufwies. Die mittlere Standardabweichung wiederholter gleichförmiger Dehnungen während der Kalibrationen an einem Modellbein lag bei filtrass mit $3,4 \mu\text{m}$ [$2\text{-}25\mu\text{m}$] deutlich unter den Werten des MSG-Plethysmographen $36,2 \mu\text{m}$ [$8\text{-}160 \mu\text{m}$]. Bei insgesamt 240 Kalibrationen der beiden Plethysmographen an Unterschenkeln von sieben Probanden zeigte auch hier der filtrass-Plethysmograph niedrigere Abweichungen der wiederholten Messungen ($56 \mu\text{m}$ [$29\text{-}109 \mu\text{m}$] vs. $132 \mu\text{m}$ [$37\text{-}251\mu\text{m}$]). Zudem wurde eine nicht-lineare Beziehung zwischen Dehnung des Quecksilber-gefüllten Messstreifens und der resultierenden Spannungsänderung beobachtet.

Vergleichende Untersuchungen an jungen gesunden Probanden zeigten signifikante Unterschiede der Werte der Gefäßpermeabilität der beiden Geräten. Mit MSG wurden die Flüssigkeitsfiltrationskapazität mit $4,6 \pm 2,0 \times 10^{-3} \text{ ml } 100 \text{ ml}^{-1} \text{ min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ (= FFKU) signifikant ($P < 0,001$) höher gemessen als mit filtrass ($3,1 \pm 0,8$ FFKU). Auch der isovolumetrische venöse Druck wurde mit dem quecksilbergefüllten System signifikant höher bestimmt ($21,2 \pm 8,1 \text{ mmHg}$ vs. $15,1 \pm 7,1 \text{ mmHg}$; $P < 0,001$). Als Ursache für dieser Abweichungen wurde das nicht-lineare Verhalten des MSG-Dehnungsmessstreifens identifiziert, welches besonders bei ungenügender Vorspannung auftrat. Auf bisherige Untersuchungen zurückgreifend konnte ein Grenzwert für die Vorspannung definieren werden, die einen Kalibrationsfaktor zwischen 0,55 und 1,09 V/mm. Eine Gruppierung der Daten anhand des Kalibrationsfaktors zeigte, dass bei ausreichender Vorspannung zwischen filtrass und dem MSG-Plethysmographen keine signifikanten Unterschiede der Messwerte beobachtet wurden. Normalwerte der mikrovaskulären Permeabilität bei der Messung mit filtrass wurden in dieser Arbeit definiert und betrugen für die Flüssigkeitsfiltrationskapazität $3,1 \pm 0,7$ FFKU bei jungen gesunden Frauen ($n=13$; Alter: 20-30 Jahre) und $3,2 \pm 0,9$ FFKU bei jungen männlichen Probanden ($n=16$; Alter: 20 bis 35 Jahre). Die Normalwerte für den isovolumetrischen venösen Druck lagen bei $14,9 \pm 6,7 \text{ mmHg}$ (Frauen) beziehungsweise $15,2 \pm 7,5 \text{ mmHg}$ (Männer).

Es konnte somit gezeigt werden, dass filtrass vergleichbare Messergebnisse liefert wie etablierte MSG-Plethysmographen. Aufgrund der bei filtrass vorliegenden linearen Beziehung zwischen Dehnung und resultierendem Signal und aufgrund der automatisierten Kalibration konnten wesentliche Fehlerquelle von MSG-Plethysmographen eliminiert werden.

Der zweite Teil dieser Arbeit befasst sich mit dem Einfluss verschiedener Druckprotokolle auf die Messung der Gefäßpermeabilität mittels venöser Kompressionsplethysmographie. Die Auswirkung der Druckschrittgröße (3 mmHg oder 10 mmHg) im Hinblick auf eine mögliche Reduktion des arteriellen Blutflusses durch Aktivierung eines veno-arterieller Mechanismus wurde untersucht.

Bei 17 jungen gesunden Probanden wurden plethysmographische Messungen der Gefäßpermeabilität durchgeführt, wobei sowohl intra- als auch interindividuelle Vergleiche der berechneten Flüssigkeitsfiltrationskapazität und des isovolumetrischen venösen Drucks angestellt wurden. Die Flüssigkeitsfiltrationskapazität und der isovolumetrische venöse Druck wurden nacheinander, mit zwei verschiedenen Druckprotokollen bestimmt. Die Anhebung des venösen Drucks erfolgte entweder mit 3 oder 10 mmHg Schritten. Die Reihenfolge der einzelnen plethysmographischen Protokolle wurde randomisiert.

Die Flüssigkeitsfiltrationskapazität zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem 10 mmHg-Protokoll ($3,0 \pm 0,8$ FFKU) und dem 3 mmHg-Protokoll ($3,0 \pm 0,5$ FFKU). Auch der isovolumetrische venöse Druck war bei dem 10 mmHg-Druckschritten ($9,7 \pm 4,9$ mmHg) nicht signifikant von den Werten des 3 mmHg-Druckprotokolls ($14,5 \pm 4,3$ mmHg) verschieden.

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Größe der verwendeten Druckschritte keinen Einfluss auf die plethysmographische Messung hat, und es zu keiner Aktivierung des lokal medierten veno-arteriellen Regulationsmechanismus kommt.

Die klinische Relevanz von plethysmographischen Messungen wurde in mehrere Studien bereits demonstriert. Akute Krankheitsbilder wie die Eklampsie oder der septische Schock können mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie charakterisiert werden. Aber auch bei chronischen Krankheiten, wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder dem Morbus SUDECK gibt die nicht invasive Permeabilitätsmessung wichtige Informationen über die Pathophysiologie der Erkrankungen. Insbesondere in der klinischen Pharmakologie findet die venöse Kompressionsplethysmographie häufig Anwendung. Wir haben mit der Weiterentwicklung dieser Untersuchungsmethode unter Verwendung einer neuen von uns entwickelten Technik einige Probleme und Nachteile der quecksilbergefüllten Systeme beheben können. Die höhere Reproduzierbarkeit der Kalibration, die leichtere Handhabung des Gerätes und die Automatisierung der Auswertung können die zukünftigen Anwendungsbereiche für die venöse Kompressionsplethysmographie erweitern.

6 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter, dem Direktor der Klinik für Anaesthesiologie für die freundliche Unterstützung und die Möglichkeit die Arbeit in seinem Institut fertig zu stellen herzlich bedanken.

Den Probanden, die durch Ihre Bereitschaft zur Mitarbeit und die aufgebrauchte Geduld die Studie überhaupt erst ermöglicht haben gilt mein herzlicher Dank.

Mein tiefster Dank gebührt meinem Mentor und Betreuer Herrn PD Dr. med. Frank Christ der mich wissenschaftlich und menschlich geleitet hat. Auf freundschaftliche Weise hat er durch sein stetes Drängen und seine besondere Art mich zu motivieren erst dazu beigetragen, dass diese Seiten entstanden sind. Dank seines unermüdlichen Einsatzes und seiner Energie wurden sämtliche Manuskripte in kürzester Zeit Korrektur gelesen.

Besonders freue ich mich, die Gelegenheit gehabt zu haben von Herrn Dr. John Gamble PhD in seinem Labor im Charing-Cross-Hospital in die tieferen Geheimnisse der venösen Kompressionsplethysmographie eingeweiht worden zu sein.

Herrn Dr. med. Dirk Brügger gilt mein herzlicher Dank für die Hilfe bei den Messungen und der Auswertung der Daten.

Zudem möchte ich mich bei den sämtlichen Mitgliedern der Arbeitsgruppe um Frank Christ bedanken. Namentlich erwähnt seien hierbei Dr. med. Markus Niklas, Dr. med. Christian Moser, Dr. med. Heiko Baschnegger, Jan Abicht, Dr. med. Florian Demetz, Sebastian Schröpfer, Sieglinde Kofler und Behin Dadasch.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Firma DOMED Medizintechnik GmbH, München. Sie standen mir bei dieser Arbeit mit technischem Rat und Tat stets zur Seite. Besonders seien in diesem Zusammenhang Christine Ackermann, Daniel Oser und Peter Christ mein herzlicher Dank ausgesprochen.

7 Literaturverzeichnis

1. Abbink-Zandbergen, E. J., G. Vervoort, C. J. Tack, J. A. Lutterman, N. C. Schaper, and P. Smits. The role of adenosine in insulin-induced vasodilation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 34: 374-380, 1999.
2. Abramson, D. I. Circulation in the extremities. In Academic Press, New York, 1967.
3. Anumba, D. O., G. A. Ford, R. J. Boys, and S. C. Robson. Stimulated nitric oxide release and nitric oxide sensitivity in forearm arterial vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 181: 1479-1484, 1999.
4. Astiz, M. E., G. E. DeGent, R. Y. Lin, and E. C. Rackow. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit. Care Med.* 23: 265-271, 1995.
5. Aukland, K. and R. K. Reed. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol. Rev.* 73: 1-78, 1993.
6. Barbey, K. and P. Barbey. Ein neuer Plethysmograph zur Messung der Extremitätendurchblutung. *Z. Kreislauff.* 52: 1129, 1963.
7. Bartlett, I. S. and S. S. Segal. Resolution of smooth muscle and endothelial pathways for conduction along hamster cheek pouch arterioles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 278: H604-H612, 2000.
8. Bauer, A., Brügger, D., Demetz, F., Schmoelz, M., Schroepfer, S., Hoelzl, J., and Christ, F. Changes in microcirculatory parameters after strenuous physical exercise in high altitude. *J. Vasc. Res.* 37: 15, 2000. (Abstract)
9. Bauer, A., Brügger, D., Gartside, IB., Gamble, J., and Christ, F. Quality of calibration of a novel, fully automated venous congestion plethysmograph compared to conventional designs. *AINS* 33: 534, 1998. (Abstract)
10. Bauer, A., Brügger, D., Kreimeier, U., Aas, M., Rehm, M., Finsterer, U., and Christ, F. Effect of hypervolemic hemodilution on microvascular permeability and total limb

blood flow. *Proceedings of the 7th World Congress for Microcirculation, Sydney, Australia* Poster 2-57: 2001. (Abstract)

11. Bauer, A., Brügger, D., Niklas, M., Gamble, J., Gartside, IB., and Christ, F. Validation of a novel mercury free venous congestion plethysmograph. *J. Vasc. Res.* 35: 29, 1998. (Abstract)
12. Bauer, A., Christ, F., Tooke, J. E., and Shore, A. C. Microvascular permeability in subjects with elevated fasting blood glucose level and type 2 diabetes. *Proceedings of the 7th World Congress for Microcirculation, Sydney, Australia* Poster 1-44: 2001. (Abstract)
13. Bertuglia, S., A. Colantuoni, and M. Intaglietta. Effect of leukocyte adhesion and microvascular permeability on capillary perfusion during ischemia-reperfusion injury in hamster cheek pouch. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 13: 13-26, 1993.
14. Bertuglia, S., A. Colantuoni, and M. Intaglietta. Effect of leukocyte adhesion and microvascular permeability on capillary perfusion during ischemia-reperfusion injury in hamster cheek pouch. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 13: 13-26, 1993.
15. Bethell, D. B., J. Gamble, P. P. Loc, N. M. Dung, T. T. Chau, H. T. Loan, T. T. Thuy, D. T. Tam, I. B. Gartside, N. J. White, and N. P. Day. Noninvasive measurement of microvascular leakage in patients with Dengue hemorrhagic fever. *Clin. Infect. Dis.* 32: 243-253, 2001.
16. Blanc, V. F., M. Haig, M. Troli, and B. Sauve. Computerized photoplethysmography of the finger. *Can. J. Anaesth.* 40: 271-278, 1993.
17. Blazek, V., U. Schultz Ehrenburg, W. Rutten, H. J. Schmitt, and R. Schibilla. Venous occlusion plethysmography: current status of the development and new equipment-related possibilities. *VASA* 32: 466-470, 1991.
18. Brown, M. D., S. Jeal, J. Bryant, and J. Gamble. Modifications of microvascular filtration capacity in human limbs by training and electrical stimulation. *Acta Physiol. Scand.* 173: 359-368, 2001.

19. Bruegger, D., A. Bauer, U. Finsterer, P. Bernasconi, U. Kreimeier, and F. Christ. Microvascular changes during anesthesia: sevoflurane compared with propofol. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 46: 481-487, 2002.
20. Brügger, D., Bauer, A., Hinz, V., Reichle, H., Pongratz, H., and Christ, F. Changes in microvascular fluid filtration capacity (Kf) following exposure to lowered environmental pressure. *J. Vasc. Res.* 37: 336, 2000. (Abstract)
21. Buckey, J. C., R. M. Peshock, and C. G. Blomqvist. Deep venous contribution to hydrostatic blood volume change in the human leg. *Am. J. Cardiol.* 62: 449-453, 1988.
22. Butler, R., A. D. Morris, and A. D. Struthers. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. *Clin. Sci.* 101: 53-58, 2001.
23. Calver, A., J. Collier, and P. Vallance. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J. Clin. Invest.* 90: 2548-2554, 1992.
24. Chittenden, S. J., S. K. Shami, T. R. Cheatle, J. H. Scurr, and P. D. Coleridge Smith. Vasomotion in the leg skin of patients with chronic venous insufficiency. *VASA* 21: 138-142, 1992.
25. Christ, F. Methoden des mikrozirkulatorischen Monitorings (Laser Doppler Fluxmetrie, Photoplethysmographie und computerunterstützte venöse Verschluss-Plethysmographie). *AINS* 31: S37-S43, 1996.
26. Christ, F., M. Athelougou, M. Niklas, H. Baschnegger, C. M. Moser, K. Peter, and K. Messmer. Time discrete near infrared - photoplethysmography (NIRP) for non - invasive investigation of the volume pulse in man. *Eur. J. Med. Res.* 1: 237-243, 1996.
27. Christ, F., A. Bauer, D. Brugger, M. Niklas, I. B. Gartside, and J. Gamble. Description and validation of a novel liquid metal-free device for venous congestion plethysmography. *J. Appl. Physiol.* 89: 1577-1583, 2000.

28. Christ, F., M. Dellian, A. E. Goetz, J. Gamble, and K. Messmer. Changes in subcutaneous interstitial fluid pressure, tissue oxygenation, and skin red cell flux during venous congestion plethysmography in men. *Microcirculation* 4: 75-81, 1997.
29. Christ, F., J. Gamble, V. Baranov, A. Kotov, A. Chouker, M. Thiel, I. B. Gartside, C. M. Moser, J. Abicht, and K. Messmer. Changes in microvascular fluid filtration capacity during 120 days of 6 degrees head-down tilt. *J. Appl. Physiol.* 91: 2517-2522, 2001.
30. Christ, F., J. Gamble, V. Baranov, A. Kotov, I. Gartside, I. Nehring, and K. Messmer. Microvascular fluid filtration capacity (Kf) assessed with cumulative small venous pressure steps and with various degrees of tilt. *Eur. J. Med. Res.* 4: 264-270, 1999.
31. Christ, F., J. Gamble, H. Baschnegger, and I. B. Gartside. Relationship between venous pressure and tissue volume during venous congestion plethysmography in man. *J. Physiol.* 503: 463-467, 1997.
32. Christ, F., J. Gamble, IB. Gartside, and W. J. Kox. Increased microvascular water permeability in patients with septic shock, assessed with venous congestion plethysmography (VCP). *Intensive Care Med.* 24: 18-27, 1998.
33. Christ, F., J. Gamble, P. Raithel, B. Steckmeier, and K. Messmer. Preoperative changes in fluid filtration capacity in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthetist* 48: 9-18, 1999.
34. Christ, F., I. B. Gartside, W. J. Kox, and J. Gamble. The assessment of the microcirculatory effects of dobutamine using mercury in silastic strain gauge plethysmography in man. *Postgrad. Med. J.* 67: S42-50, 1991.
35. Christ, F., Oser, D., Niklas, M., Gartside, IB., and Gamble, J. A novel, automatically calibrated, liquid-metal-free measuring device for venous congestion plethysmography. *J. Vasc. Res.* 35: 216, 1998. (Abstract)
36. Clarke, G. H., S. N. Vasdekis, J. T. Hobbs, and A. N. Nicolaides. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery* 111: 402-408, 1992.

37. Collins, D. M., W. T. McCullough, and M. L. Ellsworth. Conducted vascular responses: communication across the capillary bed. *Microvasc. Res.* 56: 43-53, 1998.
38. Crandall, C. G., M. Shibasaki, and T. C. Yen. Evidence that the human cutaneous venoarteriolar response is not mediated by adrenergic mechanisms. *J. Physiol.* 538: 599-605, 2002.
39. Eickhoff, J. H., L. Kjaer, and J. Siggaard-Andersen. A comparison of strain-gauge and the Dohn air-filled plethysmographs for blood flow measurements in the human calf. *Acta Chir. Scand.* 502: 15-20, 1980.
40. Fadnes, H. O. Effect of increased venous pressure on the hydrostatic and colloid osmotic pressure in subcutaneous interstitial fluid in rats: edema-preventing mechanisms. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 36: 371-377, 1976.
41. Ferguson, D., P. F. McDonagh, J. Biewer, C. N. Paidas, and M. G. Clemens. Spatial relationship between leukocyte accumulation and microvascular injury during reperfusion following hepatic ischemia. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 12: 45-60, 1993.
42. Francois-Franc, C. E. Du volume des organes dans ses rapports avec la circulation du sang. *Physiol. Exp.* 2: 1876.
43. Gamble, J., Anim, N., Smith, J. E., Gartside, IB., and Steer, P. J. Changes in peripheral microvascular parameters in pre-eclamptic (PET) patients. *J. Vasc. Res.* 1998. (Abstract)
44. Gamble, J., D. Bethell, N. P. Day, P. P. Loc, N. H. Phu, I. B. Gartside, J. F. Farrar, and N. J. White. Age-related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock? *Clin. Sci.* 98: 211-216, 2000.
45. Gamble, J., F. Christ, and I. B. Gartside. The effect of passive tilting on microvascular parameters in the human calf: a strain gauge plethysmography study. *J. Physiol.* 498: 541-552, 1997.
46. Gamble, J., F. Christ, and I. B. Gartside. Human calf precapillary resistance decreases in response to small cumulative increases in venous congestion pressure. *J. Physiol.* 507: 611-617, 1998.

47. Gamble, J., Christ, F. , and Gartside, IB. The influence of venous congestion pressure (VCP) step size on the estimation of limb vascular permeability. *Int. J. Microcirc.* 16: 410, 1996. (Abstract)
48. Gamble, J., Figgis, P. A. S., Christ, F., and Gartside, IB. Increases and decreases in occlusion pressure and the rate of fluid exchange in human limbs; a mercury in silastic strain gauge (MSG) plethysmography study. *Int. J. Microcirc.* 11: 138, 1992. (Abstract)
49. Gamble, J. and Gartside, I. B. The effect of cuff occlusion pressure step size on the plethysmographic estimation of limb blood flow. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 16: 202, 1996. (Abstract)
50. Gamble, J., I. B. Gartside, and F. Christ. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J. Physiol.* 464: 407-422, 1993.
51. Gamble, J., P. S. Grewal, and I. B. Gartside. Vitamin C modifies the cardiovascular and microvascular responses to cigarette smoke inhalation in man. *Clin. Sci.* 98: 455-460, 2000.
52. Glaser, V. Eine Apparatur zur elektrisch-optischen Registrierung der Atambewegung. *Klin. Wschr.* 18: 1156, 1939.
53. Gori, T., J. M. Burstein, S. Ahmed, S. E. Miner, A. Al Hesayen, S. Kelly, and J. D. Parker. Folic acid prevents nitroglycerin-induced nitric oxide synthase dysfunction and nitrate tolerance: a human in vivo study. *Circulation* 104: 1119-1123, 2001.
54. Haaverstad, R., I. Romslo, S. Larsen, and H. O. Myhre. Protein concentration of subcutaneous interstitial fluid in the human leg. A comparison between the wick technique and the blister suction technique. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 16: 111-117, 1996.
55. Harris, A. G., R. Leiderer, F. Peer, and K. Messmer. Skeletal muscle microvascular and tissue injury after varying durations of ischemia. *Am. J. Physiol.* 271: H2388-H2398, 1996.

56. Harris, D. N. Near infra-red spectroscopy. *Anaesthesia* 50: 1015-1016, 1995.
57. Henriksen, O. and P. Sejrnsen. Local reflex in microcirculation in human skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 99: 19-26, 1977.
58. Hertzman, A. B. and C. R. Spealman. Observations on the finger volume pulse recorded photo - electrically. *Am. J. Physiol.* 119: 334-335, 1937.
59. Hess, H. Die obliterierenden Gefäßerkrankungen. Berlin-München, Urban und Schwarzenberg. 1959.
60. Hewlett, A. W. and J. G. van Zwaluwenburg. The rate of blood flow in the arm. *Heart* 1: 87-97, 1903.
61. Hiatt, W. R., S. Y. Huang, J. G. Regensteiner, A. J. Micco, G. Ishimoto, J. M. Manco, J. Droese, and J. T. Reeves. Venous occlusion plethysmography reduces arterial diameter and flow velocity. *J. Appl. Physiol.* 66: 2239-2244, 1989.
62. Hoffmann, U., U. K. Franzeck, M. Geiger, A. Yanar, and A. Bollinger. Variability of different patterns of skin oscillatory flux in healthy controls and patients with peripheral arterial occlusive disease. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 12: 255-273, 1993.
63. Hu, X., R. H. Adamson, B. Liu, F. E. Curry, and S. Weinbaum. Starling forces that oppose filtration after tissue oncotic pressure is increased. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 279: H1724-H1736, 2000.
64. Jaap, A. J., A. C. Shore, IB. Gartside, J. Gamble, and J. E. Tooke. Increased microvascular fluid permeability in young Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 648-652, 1993.
65. Jaap, A. J., A. C. Shore, and J. E. Tooke. Differences in microvascular fluid permeability between long-duration type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without significant microangiopathy. *Clin. Sci.* 90: 113-117, 1996.
66. Jerome, S. N., T. Akimitsu, and R. J. Korthuis. Leukocyte adhesion, edema, and development of postischemic capillary no-reflow. *Am. J. Physiol.* 267: H1329-36, 1994.

67. Jerome, S. N., C. W. Smith, and R. J. Korthuis. CD18-dependent adherence reactions play an important role in the development of the no-reflow phenomenon. *Am. J. Physiol.* 264: H479-83, 1993.
68. Johnson, J. M. How do veins talk to arteries? *J. Physiol.* 538: 341, 2002.
69. Jorfeldt, L. S. Measurement of skeletal muscle blood flow in humans: plethysmographic, bolus and continuous infusion technique. *Am. J. Cardiol.* 62: 25E-29E, 1988.
70. Kirsch, K. A., J. Merke, N. Rambo, and H. J. Wicke. Tissue compliance in superficial tissues along body axis in man. *Pflugers Arch.* 387: 239-244, 1980.
71. Koller, A., R. Mizuno, and G. Kaley. Flow reduces the amplitude and increases the frequency of lymphatic vasomotion: role of endothelial prostanoids. *Am. J. Physiol.* 277: R1683-R1689, 1999.
72. Krogh, A., E. M. Landis, and A. H. Turner. The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and to the colloid osmotic pressure of the blood. *J. Clin. Invest.* 11: 63-95, 1932.
73. Landis, E. M. and J. H. Gibbon. The effects of temperature and of tissue pressure on the movement of fluid through the human capillary wall. *J. Clin. Invest.* 12: 105-138, 1933.
74. Lehr, H. A., A. Gohlmann, D. Nolte, D. Keppler, and K. Messmer. Leukotrienes as mediators in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster. *J. Clin. Invest.* 87: 2036-2041, 1991.
75. LeJemtel, T. H., S. Katz, G. Jondeau, and S. Solomon. Critical analysis of methods for assessing regional blood flow and their reliability in clinical medicine. *Chest* 101: 219S-222S, 1992.
76. Levick, J. R. and C. C. Michel. The effects of position and skin temperature on the capillary pressures in the fingers and toes. *J. Physiol.* 274: 97-109, 1978.

77. Louisy, F., J. C. Jouanin, and C. Y. Guezennec. Filling and emptying characteristics of lower limb venous network in athletes. Study by postural plethysmography. *Int. J. Sports Med.* 18: 26-29, 1997.
78. Louisy, F. and P. Schroiff. Plethysmography with optoelectronic sensors: comparison with mercury strain gauge plethysmography. *Aviat. Space Environ. Med.* 66: 1191-1197, 1995.
79. Louisy, F., P. Schroiff, and A. Guell. Changes in leg vein filling and emptying characteristics and leg volumes during long-term head-down bed rest. *J. Appl. Physiol.* 82: 1726-1733, 1997.
80. Lundvall, J. and T. Länne. Much larger transcapillary hydrodynamic conductivity in skeletal muscle and skin of man than previously believed. *Acta Physiol. Scand.* 136: 7-16, 1989.
81. Mahy, I. R., D. M. Lewis, A. C. Shore, M. D. Penney, L. D. R. Smith, and J. E. Tooke. Disturbance of peripheral microvascular fluid permeability by the onset of atrioventricular asynchrony in patients with programmable pacemakers. *Heart* 75: 509-512, 1996.
82. Mahy, I. R., A. C. Shore, L. D. Smith, and J. E. Tooke. The peripheral microcirculation in atrial fibrillation: preservation of capillary pressure and filtration coefficient. *Cardiovasc. Res.* 28: 1555-1558, 1994.
83. Mahy, I. R., A. C. Shore, L. D. Smith, and J. E. Tooke. Disturbance of peripheral microvascular function in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 30: 939-944, 1995.
84. Mancini, D. M., Ferraro N, Nazzaro D, Chance B, and Wilson Jr. Cerebral oxygen monitoring with near infrared spectroscopy: clinical application to neonates. *J. Clin. Monitoring* 7: 325-334, 1991.

85. McNally, M. A., W. G. Kernohan, S. A. Croal, and R. A. Mollan. Deep venous thrombosis in orthopaedic patients. Improving the specificity of diagnosis. *Clin. Orthop.* 275-280, 1993.
86. Mellander, S., B. Öberg, and H. Odelram. Vascular adjustment to increased transmural pressure in cat and man with special reference to shifts in capillar fluid transfer. *Acta Physiol. Scand.* 61: 34-48, 1964.
87. Michel, C. C. Microvascular permeability, venous stasis and oedema. *Int. Angiol.* 8: 9-13, 1989.
88. Michel, C. C. and C. Moyses. The measurement of fluid filtration in human limbs. In Tooke, J. E. and L. H. Smaje, eds., *Clinical investigation of microcirculation*. Boston, Martinus Nijhoff. 1987, 103-126.
89. Mizuno, R., A. Koller, and G. Kaley. Regulation of the vasomotor activity of lymph microvessels by nitric oxide and prostaglandins. *Am. J. Physiol.* 274: R790-R796, 1998.
90. Murrant, C. L. and I. H. Sarelius. Coupling of muscle metabolism and muscle blood flow in capillary units during contraction. *Acta Physiol. Scand.* 168: 531-541, 2000.
91. Noddeland, H., K. Aukland, and G. Nicolaysen. Plasma colloid osmotic pressure in venous blood from the human foot in orthostasis. *Acta Physiol. Scand.* 113: 447-454, 1981.
92. Olszewski, W. L. and A. Engeset. Intrinsic contractility of prenodal lymph vessels and lymph flow in human leg. *Am. J. Physiol.* 239: H775-H783, 1980.
93. Olszewski, W. L., A. Engeset, and J. Sokolowski. Lymph flow and protein in the normal male leg during lying, getting up, and walking. *Lymphology* 10: 178-183, 1977.
94. Pappenheimer, J. R. and A. Soto-Rivera. Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimb of cats and dogs. *Am. J. Physiol.* 152: 471-491, 1948.

95. Pickkers, P., M. van Beek, A. D. Hughes, F. G. Russel, T. Thien, and P. Smits. Presence and mechanism of direct vascular effects of amiloride in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 34: 388-393, 1999.
96. Proctor, D. N., J. R. Halliwill, P. H. Shen, N. E. Vlahakis, and M. J. Joyner. Peak calf blood flow estimates are higher with Dohn than with Whitney plethysmograph. *J. Appl. Physiol.* 81: 1418-1422, 1996.
97. Rackow, E. C. and M. E. Astiz. Pathophysiology and treatment of septic shock. *JAMA* 266: 548-554, 1991.
98. Raijmakers, P. G., A. B. Groeneveld, J. A. Rauwerda, A. J. Schneider, G. J. Teule, C. E. Hack, and L. G. Thijs. Transient increase in interleukin-8 and pulmonary microvascular permeability following aortic surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151: 698-705, 1995.
99. Raijmakers, P. G., A. B. Groeneveld, J. A. Rauwerda, G. J. Teule, and C. E. Hack. Acute lung injury after aortic surgery: the relation between lung and leg microvascular permeability to 111indium-labelled transferrin and circulating mediators. *Thorax* 52: 866-871, 1997.
100. Raijmakers, P. G., A. B. Groeneveld, G. J. Teule, and L. G. Thijs. Diagnostic value of the gallium-67 pulmonary leak index in pulmonary edema. *J. Nucl. Med.* 37: 1316-1322, 1996.
101. Rayman, G., S. A. Williams, J. Gamble, and J. E. Tooke. A study of factors governing fluid filtration in the diabetic foot. *Eur. J. Clin. Invest.* 24: 830-836, 1994.
102. Renkin, E. M., M. Gustafson-Sgro, and L. Sibley. Coupling of albumin flux to volume flow in skin and muscles of anesthetized rats. *Am. J. Physiol.* 255: H458-H466, 1988.
103. Renkin, E. M., W. L. Joyner, C. H. Sloop, and P. D. Watson. Influence of venous pressure on plasma-lymph transport in the dog's paw: convective and dissipative mechanisms. *Microvasc. Res.* 14: 191-204, 1977.

104. Sabido, F., V. J. Milazzo, R. W. Hobson, and W. N. Duran. Skeletal muscle ischemia-reperfusion injury: a review of endothelial cell-leukocyte interactions. *J. Invest. Surg.* 7: 39-47, 1994.
105. Sakai, H., F. Ikomi, and T. Ohhashi. Effects of endothelin on spontaneous contractions in lymph vessels. *Am. J. Physiol.* 277: H459-H466, 1999.
106. Sarabi, M., B. Vessby, S. Basu, J. Millgard, and L. Lind. Relationships between endothelium-dependent vasodilation, serum vitamin E and plasma isoprostane 8-iso-PGF(2 α) levels in healthy subjects. *J. Vasc. Res.* 36: 486-491, 1999.
107. Schroepfer, S., Eifert, S., Reichenspurner, H. C., and Christ, F. Changes of capillary filtration coefficient and isovolumetric venous pressure after cardiopulmonary bypass grafting. *J. Vasc. Res.* 37: 28, 2000. (Abstract)
108. Schultz Ehrenburg, U., J. Kerner, and V. Blazek. Erste klinische Erfahrungen mit der computerunterstützten gravimetrischen Plethysmographie (CGP). *Phlebol. Proktol.* 18: 111-118, 1989.
109. Schurmann, M., J. Zaspel, G. Gradl, A. Wipfel, and F. Christ. Assessment of the peripheral microcirculation using computer-assisted venous congestion plethysmography in post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *J. Vasc. Res.* 38: 453-461, 2001.
110. Seem, E. and E. Strandén. Transcapillary filtration in lower limbs with deep venous thrombosis; the role of the capillary filtration coefficient. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 50: 331-336, 1990.
111. Sejrsen, P., O. Henriksen, and W. P. Paaske. Effect of ortostatic blood pressure changes upon capillary filtration-absorption rate in the human calf. *Acta Physiol. Scand.* 111: 287-291, 1981.
112. Sexton, W. L. and M. H. Laughlin. Influence of endurance exercise training on distribution of vascular adaptations in rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 266: H483-H490, 1994.

113. Shirasawa, Y., F. Ikomi, and T. Ohhashi. Physiological roles of endogenous nitric oxide in lymphatic pump activity of rat mesentery in vivo. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 278: G551-G556, 2000.
114. Starling, E. H. On the absorption of Fluids from connective tissue spaces. *J. Physiol.* 19: 312-326, 1896.
115. Swammerdam, J. Theory and practice of blood flow measurement. In Woodcock, J. P., ed., *Biblia Naturae*. Butterworth & Co, Publishers Ltd. 1973.
116. Taddei, S., A. Virdis, L. Ghiadoni, G. Salvetti, G. Bernini, A. Magagna, and A. Salvetti. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 38: 274-279, 2001.
117. Tooke, J. E., S. J. Morris, and A. C. Shore. Microvascular functional abnormalities in diabetes: the role of the endothelium. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 31 Suppl: S127-32, 1996.
118. Warwick, D. J., M. J. Thornton, S. Freeman, G. C. Bannister, D. Glew, and A. E. Mitchelmore. Computerized strain-gauge plethysmography in the diagnosis of symptomatic and asymptomatic venous thrombosis. *Br. J. Radiol.* 67: 938-940, 1994.
119. Whitney, R. J. The measurement of volume changes in human limbs. *J. Physiol.* 121: 1-27, 1953.
120. Wilkinson, I. B., C. M. McEniery, K. H. Bongaerts, H. MacCallum, D. J. Webb, and J. R. Cockcroft. Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with proadrenomedullin NH2-terminal 20 peptide (PAMP). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52: 159-164, 2001.

8 Anlage

Meßprotokoll: MSG vs. Filtrass 2001

Meßdatum: _____ Name: _____ Alter: _____ Gewicht: _____ kg Größe: _____ cm

Bemerkung: _____ Gespeichert als: _____

	Filtrass		MSG	
	links	rechts	links	rechts
Beinumfang (mm)				
Position (mm)				

	t (Filtrass)	p (Filtrass)	p (MSG)	T (°C)	Bemerkung
0					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
Ende					

9 Lebenslauf

Andreas Bauer

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 06. Februar 1974
 Geburtsort: Freising
 Eltern: Johann Bauer und Jutta Bauer, geb. Kolodziej
 Familienstand: ledig

Schulausbildung

09/80-07/84 Volksschule St. Korbinian, Freising
 09/84-07/91 Josef-Hofmiller-Gymnasium, Freising
 09/91-07/93 Camerloher-Gymnasium, Freising
 03.07.1993 Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife

Ersatzdienst

09/93-10/94 Zivildienst im Rettungsdienst des Bayerischen Roten Kreuzes

Studium

11/94-07/96 Vorklinischer Studienabschnitt
 12.09.1996 Ärztliche Vorprüfung bestanden
 01.10. – 31.10.1996 Famulatur im Fachbereich Chirurgie, Prof. Dr. S. v. Bary, Krankenhaus Würselen
 11/96-07/97 Erster klinischer Studienabschnitt
 01.03. – 31.03.1997 Famulatur in den Fächern Gynäkologie und Geburtshilfe, Prof. Dr. W. Eiermann, Rot-Kreuz- Krankenhaus Taxisstrasse, München
 28.08.1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestanden
 01.10. – 30.01.1997 Famulatur im Fachgebiet Anästhesie, Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter, Klinikum Großhadern der LMU München
 10/97 Beginn der Doktorarbeit an der Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum Großhadern der LMU München

02.03. – 27.03.1998	Auslandsfamulatur im Fachgebiet Innere Medizin, M. Wilkins MD, Hammersmith Hospital, Imperial College, London, Großbritannien
13.04. – 30.04.1998	Forschungsaufenthalt im IMBP (Institute for Biomedical Problems, Prof. Dr. A. I. Grigoriev) in Moskau zur Untersuchungen von Veränderungen der Mikro- und Makrozirkulation während LBNP und BNP in simulierter Mikrogravität (gefördert vom Bundesministerium für Forschung und Technik BMFT und des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt DLR)
04/98 bis 03/99	Studentische Hilfskraft der LMU München im Rahmen der Munich-Harvard-Alliance for Medical Education
01.09. –23.10.1998	Auslandsfamulatur im Fach Chirurgie, Prof. Dr. R. Vara-Thorbeck, Universitätskrankenhaus Granada, Spanien
11/97-07/99	Zweiter klinischer Studienabschnitt
seit 01/99	freier Mitarbeiter als Medizinprodukteberater bei der DOMED Medizintechnik GmbH, München
03.03. – 03.04.1999	Auslandsfamulatur im Fachgebiet Chirurgie & Gynäkologie, Medical Superintendent Buthelezi, Nkandla Hospital, Südafrika
16.09.1999	Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestanden
24.04. – 15.08.2000	Erstes Tertial des praktischen Jahres im Fachgebiet Innere Medizin: University of Exeter, Großbritannien
16.08. – 01.12.2000	Zweites Tertial des praktischen Jahres im Fachgebiet Chirurgie; University of Exeter, Großbritannien
04.12.00 – 25.03.01	Drittes Tertial des praktischen Jahres im Fachgebiet Anästhesie; Klinikum Großhadern der LMU München
09.05.2001	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in München bestanden

Berufsausbildung:

seit 01.06.2001	Arzt im Praktikum an der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums der Universität München, Klinikum Großhadern
-----------------	---

10 Wissenschaftliche Publikationen

Originalarbeiten

1. Christ F., A. Bauer, D. Brügger, D. Oser, M. Niklas, I.B. Gartside & J. Gamble (2000), Description and validation of a novel liquid metal-free device for venous congestion plethysmography. *Journal of Applied Physiology*, 89:1577-1583
2. Brügger D., A. Bauer, U. Finsterer, P. Bernasconi, U. Kreimeier & F. Christ (2002), Microvascular changes during anesthesia: sevoflurane compared to propofol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 46: 481-487
3. Christ F., A. Bauer & D. Brügger (2002), Different optical methods for clinical monitoring of the microcirculation. *European Surgical Research*, 34:145-151
4. Bauer A., D. Brügger, J. Gamble & F. Christ (2002), Influence of different cuff inflation protocols on capillary filtration capacity in human calves - a congestion plethysmography study. *Journal of Physiology* (im Druck)

Abstracts, Poster und Vorträge

1. Bauer A., D. Brügger, I.B. Gartside, J. Gamble & F. Christ (1998) Quality of the calibration of a novel, fully automated venous congestion plethysmograph compared to conventional designs. *Anästhesiologie-Intensivmedizin-Notfallmedizin-Schmerztherapie*, 33(3):534
2. Bauer A., D. Brügger, M. Niklas, J. Gamble, I.B. Gartside & F. Christ (1998) Validation of a novel mercury free venous congestion plethysmograph. *Journal of Vascular Research*, 35(2):29
3. Bauer A., J. Gamble & F. Christ (1999) Increased extravasation of fluid in human limbs after induction of anaesthesia and concomitant fluid resuscitation. *British Journal of Anaesthesia*, 82(1):183
4. Brügger D., A. Bauer, P. Bernasconi, U. Kreimeier & F. Christ (1999) Microvascular fluid filtration capacity during anaesthesia with sevoflurane compared to propofol. *British Journal of Anaesthesia*, 82(1):73
5. Brügger D., A. Bauer, P. Bernasconi, U. Kreimeier & F. Christ (1999) Microvascular fluid filtration capacity after anaesthesia with sevoflurane compared to propofol in 19 patients undergoing surgery of the breast. *Proceedings of the 38th World Congress of Surgery*, Wien
6. Ruiz Morales M., A. Bauer, M. Niklas, J. Abicht, F. Christ & R. Vara Thorbeck (1999) Changes in the peripheral volume pulse during hypervolemic hemodilution with 6 % Dextran 60. *Proceedings of the 38th World Congress of Surgery*, Wien

7. Ruiz Morales M., A. Bauer, M. Niklas, J. Abicht, F. Christ & R. Vara Thorbeck (1999) Near infrared photoplethysmography during open and laparoscopic cholecystectomy. *Proceedings of the 38th World Congress of Surgery*, Wien
8. A. Bauer, D. Brügger & F. Christ (2000) Differences in capillary filtration coefficient during different protocols of venous congestion plethysmography. *Journal of Vascular Research*, 37(4): 335
9. F. Christ, A. Bauer, D. Brügger (2000) Venous occlusion plethysmography with a new inductive transducer. *Journal of Vascular Research*, 37(4):317
10. Brügger D. A. Bauer, V. Hinz, H. Reichle, H. Pongratz & Christ F (2000) Changes in microvascular fluid filtration capacity (K_f) following exposure to lowered environmental pressure. *Journal of Vascular Research*, 37(4):336
11. A. Bauer, D. Brügger, F. Demetz, M. Schmölz, S. Schröpfer, J. Hölz & F. Christ (2000) Changes in microcirculatory parameters after strenuous physical exercise at high altitude. *Journal of Vascular Research*, 37(1):15
12. A. Bauer, F. Christ, J.E. Tooke & A.C. Shore (2001) Microvascular permeability in subjects with elevated fasting blood glucose level and type 2 diabetes. *Proceedings of the 7th World Congress for Microcirculation*, Sydney
13. A. Bauer, F. Christ, J.E. Tooke, J. Gamble & A.C. Shore (2001) Reduced limb blood flow in healthy subjects, patients with fasting hyperglycemia and type 2 diabetes. *Proceedings of the 7th World Congress for Microcirculation*, Sydney
14. J.M. Abicht, A. Bauer, J.E. Tooke, F. Christ & A.C. Shore (2001) Venous compliance and outflow dynamics of upper and lower limb in type 2 diabetic patients. *Proceedings of the 7th World Congress for Microcirculation*, Sydney
15. D. Brügger, A. Bauer & F. Christ (2001) Relationship between capillary filtration coefficient and perioperative fluid substitution in man. *Proceedings of the 7th World Congress for Microcirculation*, Sydney
16. A. Bauer, D. Brügger, U. Kreimeier, M. Rehm, U. Finsterer & F. Christ (2001) Effect of hypervolemic hemodilution on microvascular permeability and total limb blood flow. *Proceedings of the 7th World Congress for Microcirculation*, Sydney
17. A. Bauer, D. Brügger, J. Gamble & F. Christ (2001) Reduced predicted lymph flow (JvL) after sudden reduction of venous pressure – a venous congestion plethysmography study. *Proceedings of the 7th World Congress for Microcirculation*, Sydney